

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for kalium para-aminobenzoat er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

DRESS

To godt dokumenterte litteraturrapporter ble rapportert med bruken av Potaba. Disse to litteraturrapportene inkluderer en nær tidsmessig sammenheng og en positiv seponering i begge tilfeller.

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.

Det første tilfellet beskriver en mann på 73 år som utviklet et generalisert utslett med eosinofili og forhøyede levertransaminaser to uker etter oppstart av oral behandling med Potaba. Viral hepatitt ble utelukket samt Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus. Ifølge forfatterne ble de tre hovedkriteriene for DRESS oppfylt i henhold til RegiSCAR. Resultatet av hudbiopsien viste også et bilde forenlig med en legemiddelreaksjon. Etter seponering av Potaba og oppstart av kortikosteroider avtok hudreaksjonene raskt, og leverenzymene ble normale 10 uker etter eksantemdebut.

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

Det andre tilfellet beskriver en mann på 45 år med en ubetydelig medisinsk historikk, som ikke tok noen legemidler og ikke rapporterte om noen allergier. Seks uker etter oppstart på Potaba utviklet han feber og et generalisert, kløende, morbilliformt utslett som gradvis spredde seg til å dekke torso og øvre ekstremiteter. Han erfarte også cervikal lymfadenopati og symptomer på gulsott, og laboratorietestene viste signifikant perifer eosinofili og leverskade. Viral hepatitt ble utelukket samt Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus. Ifølge forfatterne, basert på RegiSCAR-kriteriene (tabell 2) og tatt i betraktning pasientens medisinske historikk, ble diagnosen av indusert hypersensitivitetsreaksjon med visceral innvekst fremstilt og tilskrevet Potaba.

Etter seponering av POTABA og høye doser kortikosteroider reagerte han umiddelbart på behandlingen, og symptomene begynte å bli bedre innen 5 dager på kortikosteroider. Transaminaser gikk tilbake til normale verdier på dag 18. Fire uker etter seponering av POTABA var han fullstendig restituert.

I lys av tilgjengelige data vedrørende risikoen for legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra de to litteraturrapportene, inkludert både en nær tidsmessig sammenheng og en positiv seponering, anser ledende medlemsstat at det finnes minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom Potaba og DRESS. Ledende medlemsstat konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder kalium para-aminobenzoat, skal oppdateres deretter.

Hypersensitivitetsreaksjon inkludert immunoallergisk hepatitt

Innehavere av markedsføringstillatelsen presenterte en kort evaluering av 35 tilfeller relatert til hypersensitivitet (34 menn, 1 kvinne). Alle 35 tilfellene ble vurdert av innehavere av markedsføringstillatelsen som gyldige, og årsakssammenhengen som mulig, på grunn av farmakologisk og tidsmessig sammenheng ved alle tilfellene:

«Når det gjelder plausibilitet, virker kasus DE-CHEPLA-C20131483 (en litteraturkasus) å være mest overbevisende. I tillegg til en positiv seponering og en positiv reintroduksjon rapporterte forfatterne også om positive resultater for allergitestning samt en hudpiopsi histologisk kompatibel med akutt eksantem og kontakteksem. Symptomdebut for reintroduksjonen (disseminert, erytematøst utslett) oppstod etter 3 dager sammenlignet med 4 uker for den første episoden (generalisert utslett), som antyder immunologisk sensibilisering. Behandling etter den andre episoden med metylprednisolon, et kortikosteroid med potente immunosuppressiver og antiinflammatoriske egenskaper virker å ha vært effektivt basert på rapporterte forløp. Dette støtter videre en immunologisk mediert

hypersensitivitetsreaksjon som årsak til de rapporterte reaksjonene. Blant tilfellene som ble vurdert som alvorlige, har kasus DE-CHEPLA-C20131519 (rapportert av en lege) et tilsvarende nivå av plausibilitet, med gjentatt positiv seponering og positiv reintroduksjon samt behandling med antihistaminer og kortikosteroider rapportert som fører til restitusjon. I kasus DE-CHEPLA-C20181765 (rapportert av en forbruker) ble samme symptom (elveblest) rapportert ved 3 separate episoder med inntak av POTABA-GLENWOOD®. De to sistnevnte episodene hadde en svært nær tidsmessig sammenheng (2 dager) mellom behandlingsstart og symptomdebut sammenlignet med den første episoden (6 uker), som antyder immunologisk sensibilisering lik kasus DE-CHEPLA-C20131483.

For å oppsummere indikerer denne kumulative gjennomgangen at det er et signifikant antall pasientrapporter med en plausibel sammenheng mellom administrering av POTABA-GLENWOOD® og relaterte hypersensitivitetsreaksjoner, der 43 % av tilfellene rapporterte en positiv seponering, positiv reintroduksjon og/eller en positiv allergitest som ytterligere støtte for årsakssammenheng.»

Med hensyn til hepatobiliære reaksjoner omfattet totalt 16 av tilfellene relatert til hypersensibilitet en rapport om innvirkning på leveren, der 10 tilfeller rapporterte økte leverenzymmer av ulike spesifikasjoner, 3 tilfeller rapporterte hepatitt og 3 tilfeller rapporterte leverskade, hepatocellulær skade eller leversykdom. Det var en overlapping mellom ulike former av utslett og innvirkning på lever i 8 tilfeller. Leverrelaterte reaksjoner ble også rapportert i 2 av 3 tilfeller av urtikaria og i 2 av 3 tilfeller av allergisk dermatitt. Totalt ble 12/24 tilfeller av utslett/urtikaria/ allergisk dermatitt fulgt av en rapport om innvirkning på leveren. Basert på de rapporterte reaksjonene i undersøkte kumulative data, ble utslett/urtikaria/ allergisk dermatitt med samtidig feber fulgt av innvirkning på leveren i 8 av 9 tilfeller (89 %), mens leverreaksjoner kun ble nevnt i 4 av 15 tilfeller (27 %) av utslett/urtikaria/ allergisk dermatitt uten samtidig feber. Feber er så langt det hyppigste eksterne tegnet på immunoallergisk hepatitt i tilfeller av utslett/urtikaria/ allergisk dermatitt, i motsetning til kvalme, gulsott eller fatigue som ikke ble rapportert like ofte. Alle bortsett fra én rapport om en hypersensitivitetsreaksjon sammen med disse symptomene inkluderte også feber som reaksjon. Kombinert tilsynekomst av utslett/urtikaria/ allergisk dermatitt og feber ser følgelig ut til å være tegn på legemiddelindusert immunoallergisk hepatitt, som skiller denne tilstanden fra hudtilstander relatert til hypersensitivitet uten innvirkning på leveren.

I disse 8 tilfellene av utslett/urtikaria/ allergisk dermatitt sammen med feber og innvirkning på leveren ble det i tiden mellom behandlingsstart med POTABA-GLENWOOD® og reaksjonesdebut rapportert som opptil 1 måned i 2 tilfeller, opptil 2 måneder i 4 tilfeller, opptil 3 måneder i 1 tilfelle og ikke rapportert i 1 tilfelle. LiverTox har en debuttid på mindre enn 8 uker som et kriterium for definisjon av legemiddelindusert immunoallergisk hepatitt. Det faktum at 6 av 7 av disse tilfellene med rapportert debuttid oppfyller dette kriteriet, støtter antagelsen om at forekomsten av utslett/urtikaria/ allergisk dermatitt med samtidig feber sannsynligvis indikerer legemiddelindusert immunoallergisk hepatitt.

I lys av tilgjengelige data vedrørende risikoen for hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert immunoallergisk hepatitt, fra litteraturen og rapporter etter markedsføring med en nær tidsmessig sammenheng og en positiv seponering/reintroduksjon, anser ledende medlemsstat at det finnes minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom POTABA-GLENWOOD® og hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert immunoallergisk hepatitt. Ledende medlemsstat konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder kalium para-aminobenzoat, skal oppdateres deretter.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kalium para-aminobenzoat mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder kalium para-aminobenzoat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder kalium para-aminobenzoat er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler

CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet kalium para-aminobenzoat, anbefales (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~). Endringene er basert på tysk produktinformasjon. Overskrifter skal også legges til for å få en bedre oversikt over paragraf 4.4.

Preparatomtale

Pkt. 4.4

Hypersensitivitetsreaksjoner

Kalium para-aminobenzoat må seponeres umiddelbart dersom allergiske reaksjoner oppstår **det utvikles tegn eller symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett sammen med økte leverenzymmer, feber, generell sykdomsfølelse, fatigue, muskelsmerter, blemmer, oral lesjon, ødem og eosinofili)** og må ikke startes på nytt.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) manifestert som legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert i forbindelse med behandling med kalium para-aminobenzoat. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner.

Dersom tegn og symptomer på denne reaksjonen oppstår, bør kalium para-aminobenzoat seponeres umiddelbart.

Dersom pasienten har utviklet DRESS med bruk av kalium para-aminobenzoat, skal ikke behandling med kalium para-aminobenzoat gjenopptas hos denne pasienten.

Matinntak

Fortsatt inntak til tross for oppkast eller utilstrekkelig matinntak kan føre til hypoglykemi. Dette er spesielt viktig ved tilstedeværelse av diabetes mellitus.

Nyresykdom

Nedsatt nyrefunksjon er forbundet med risikoen for hyperkalemi. Kalium para-aminobenzoat bør derfor brukes med forsiktighet i tilfeller av nedsatt nyrefunksjon og andre tilstander som ofte forbindes med hyperkalemi.

Leverfunksjon

Hos alle pasienter som tar kalium para-aminobenzoat ofte, må det utføres leverfunksjonstester (transaminaser, gamma-GT AP, LDH, bilirubin) (minst hver 4. uke). Dersom leverfunksjonstester er forhøyede, må kalium para-aminobenzoat seponeres umiddelbart.

Pkt. 4.8

Sammendrag av sikkerhetsprofiler:

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i forbindelse med behandling med kalium para-aminobenzoat.

Tabell over bivirkninger

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlig: hudutslett (eksantem, eksem, dermatitt, **urtikaria**), kløe

Ikke kjent: legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske reaksjoner (DRESS)

Forstyrrelser i immunsystem

Ikke kjent:

hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert immunoallergisk hepatitt (kjennetegnet av feber, utslett, ødem, artralgi/myalgi, forhøyede leverenzymmer) (se pkt. 4.4)

Pakningsvedlegg

Pkt. 2

BRUK IKKE POTABA-GLENWOOD®:

- **dersom du aldri har utviklet et alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter inntak av POTABA-GLENWOOD®.**

Advarsler og forsiktighetsregler.

Snakk med lege eller apotek før du bruker POTABA-GLENWOOD®.

Spesiell forsiktighet kreves,

...

- **Dersom du merker noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i pkt. 4, må du slutte å ta POTABA-GLENWOOD® og søke medisinsk hjelp umiddelbart.**

Pkt. 4

Slutt å ta POTABA-GLENWOOD®, og søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

- **Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS-syndrom eller legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom.**
- **Allergiske reaksjoner, inkludert alvorlig utslett eller utslett sammen med forhøyede leverenzymmer, feber, generell sykdomsfølelse, fatigue, muskelsmerter, blemmer, orale lesjoner, hevelse i huden.**

Mindre vanlig:

hudutslett (inkludert utbredt utslett, eksem, hudbetennelse, frysninger), kløe

Ikke kjent:

DRESS-syndrom eller legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom

(Allerede inkludert i pakningsvedlegget:

Pkt. 2: Hos alle pasienter som tar POTABA-GLENWOOD®, må det utføres leverfunksjonstester regelmessig, minst månedlig. Dersom det oppstår forhøyelser i leverfunksjonstester, må POTABA-GLENWOOD® stoppes umiddelbart.

Pkt. 4: Allergisk hudutslett, ledd-/muskelsmerter, forhøyede leverenzymmer opp til gulsott, sannsynligvis forårsaket av en overfølsomhetsreaksjon)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Oktober 2020 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	29/11/2020
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	20/01/2021