

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för kaliumparaaminobensoat dras följande vetenskapliga slutsatser:

DRESS

I litteraturen finns två väldokumenterade rapporter som rör användningen av Potaba. De båda rapporterna från litteraturen har ett nära tidsmässigt samband och i båda fallen en positiv dechallenge.

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 första fallet beskriver en 73-årig man som utvecklade ett generaliserat utslag med eosinofili och förhöjda levertransaminaser två veckor efter att ha inlett peroral behandling med Potaba: Virushepatiter kunde uteslutas liksom Epstein–Barr-virus och cytomegalovirus. Enligt författarna uppfylldes de tre huvudkriterierna för DRESS enligt RegiSCAR. Resultatet av hudbiopsin gav dessutom en bild som överensstämmer med en läkemedelsreaktion. Efter utsättning av Potaba och insättning av kortikosteroider avtog hudreaktionen hastigt och leverenzymerna återgick till normala värden 10 veckor efter att eruptionen debuterat.

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 andra fallet beskriver en 45-årig man, utan anmärkningsvärd sjukdomshistoria, som inte tog några läkemedel och inte rapporterade några allergier. Sex veckor efter att behandlingen med Potaba hade inletts utvecklade han feber och ett generaliserat, kliande, morbilliformt utslag, som blev gradvis mer diffust, över bålen och de övre extremiteterna. Han led också av cervikal lymfadenopati och hade symtom på ikterus, och hans laboratorievärden var signifikanta för perifer eosinofili och leverskada. Virushepatiter kunde uteslutas liksom Epstein–Barr-virus och cytomegalovirus. Enligt författarna ställdes diagnosen läkemedelsinducerad överkänslighetsreaktion med viscerala engagemang, utifrån RegiSCAR-kriterierna (tabell 2), med beaktande av patientens sjukdomshistoria, och tillskrevs Potaba. Efter utsättning av POTABA och höga doser av kortikosteroider svarade han genast på behandlingen och symtomen började förbättras inom 5 dagar på kortikosteroider. Hans transaminasvärden återgick till normala nivåer på dag 18. Fyra veckor efter utsättningen av POTABA hade han återhämtat sig helt.

Med beaktande av de data om finns tillgängliga i två rapporter i litteraturen, vad gäller risken för läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som uppvisade både ett nära tidsmässigt samband och en positiv dechallenge, anser den ledande medlemsstaten att ett orsakssamband mellan Potaba och DRESS åtminstone utgör en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten konstaterade att produktinformationen för produkter som innehåller kaliumparaaminobensoat bör ändras på motsvarande sätt.

Överkänslighetsreaktion inklusive allergisk hepatit

I godkännandet för försäljning presenteras en kort utvärdering av 35 överkänslighetsrelaterade fall (34 män; 1 kvinna). Samtliga 35 fall bedömdes i godkännandet för försäljning som giltiga, och orsakssambandet som möjligt på grund av ett farmakologiskt och tidsmässigt samband i samtliga fall: *”Vad gäller rimligheten förefaller fallet DE-CHEPLA-C20131483 (ett litteraturfall) vara det mest övertygande. Förutom positiv dechallenge och positiv rechallenge har författarna också rapporterat positiva resultat av allergitestning liksom en hudbiopsi som är i histologisk överensstämmelse med akut exantem och kontakteksem. Symtomdebuten vid rechallenge (disseminerat erytematöst utslag) inträdde efter 3 dagar jämfört med 4 veckor för den första episoden (generaliserat utslag) vilket tyder på en immunologisk sensibilisering. Vidare tycks behandlingen efter den andra episoden, med kortikosteroiden metylprednisolon som har potenta immunsuppressiva och antiinflammatoriska egenskaper, ha varit verksamt utifrån det beskrivna händelseförloppet. Detta ger ytterligare stöd för en immunologiskt medierad överkänslighetsreaktion som orsak till de rapporterade reaktionerna. Bland*

de fall som bedömts som allvarliga har fallet DE-CHEPLA- C20131519 (läkarrapporterat) en likartad rimlighetsnivå, med upprepad positiv dechallenge och positiv rechallenge, liksom att behandling med antihistaminer och kortikosteroider enligt rapporten ledde till remission. I fallet DE-CHEPLA- C20181765 (konsumentrapporterat) uppgavs samma symtom (nässelfeber) för 3 separata episoder av användning av POTABA-GLENWOOD®. De två senare episoderna hade ett mycket nära tidsmässigt samband (2 dagar) mellan behandlingens början och symtomdebuten, jämfört med den första episoden (6 veckor), vilket tyder på en immunologisk sensibilisering i likhet med DE- CHEPLA- C20131483.

Sammanfattningsvis visar denna kumulativa genomgång att det finns ett signifikant antal fallbeskrivningar med ett rimligt samband mellan administreringen av POTABA-GLENWOOD® och överkänslighetsrelaterade reaktioner, där 43 % av fallen rapporterar positiv dechallenge, positiv rechallenge och/eller positivt allergitest som ytterligare belägg för kausaliteten.”

Vad gäller reaktioner från lever och gallvägar har sammanlagt 16 av dessa överkänslighetsrelaterade fall även omfattat engagemang av levern, varav 10 fall rapporterat förhöjda leverenzymen av olika specifikation, 3 fall rapporterat hepatit och 3 fall rapporterat leverskada, hepatocellulär skada eller leversjukdom. Det fanns en överlappning mellan olika former av hudutslag och leverengagemang i 8 fall. Leverrelaterade reaktioner rapporterades också i 2 av 3 fall av urtikaria och i 2 av 3 fall av allergisk dermatit. Sammanlagt åtföljdes 12/24 fall av hudutslag/urtikaria/allergisk dermatit av en rapport om leverengagemang. Baserat på de reaktioner som rapporterats i granskade kumulativa data åtföljdes hudutslag/urtikaria/allergisk dermatit med samtidig feber av leverengagemang i 8 av 9 fall (89 %) medan leversjukdom rapporterades i endast 4 av 15 fall (27 %) av hudutslag/urtikaria/allergisk dermatit utan samtidig feber. Feber är det överlägset vanligaste utvändigt detekterbara tecken som tyder på allergisk hepatit i fall av hudutslag/urtikaria/allergisk dermatit, i kontrast till illamående, ikterus eller trötthet, vilka rapporterades mer sällan. Vidare har alla utom en rapport, om överkänslighetsreaktioner åtföljda av dessa symtom, också inkluderat feber som en reaktion. Således tycks den kombinerade förekomsten av hudutslag/urtikaria/allergisk dermatit och feber vara högst indikativ för läkemedelsutlöst allergisk hepatit, vilket differentierar detta tillstånd från överkänslighetsrelaterade hudtillstånd utan leverengagemang.

I dessa 8 fall av hudutslag/urtikaria/allergisk dermatit åtföljt av feber och leverengagemang rapporterades tiden mellan påbörjad behandling med POTABA-GLENWOOD® och symtomdebut vara upp till en månad i 2 fall, upp till två månader i 4 fall, upp till tre månader i 1 fall och rapporterades inte i 1 fall. En debuttidpunkt på mindre än 8 veckor anges av LiverTox som ett definitionskriterium för läkemedelsutlöst allergisk hepatit. Det faktum att 6 av 7 av dessa fall, med rapporterad debuttidpunkt, uppfyller detta kriterium ger ytterligare stöd för antagandet att förekomsten av hudutslag/urtikaria/allergisk dermatit med samtidig feber sannolikt indikerar läkemedelsutlöst allergisk dermatit.

Med beaktande av tillgängliga data, om risken för överkänslighetsreaktion inklusive allergisk hepatit, som återfinns i litteraturen och i rapporter efter marknadsintroduktionen och har ett nära tidsmässigt samband och en positiv dechallenge/rechallenge, anser den ledande medlemsstaten att ett orsakssamband mellan POTABA-GLENWOOD® och överkänslighetsreaktioner inklusive allergisk hepatit åtminstone utgör en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten konstaterade att produktinformationen för produkter som innehåller kaliumparaaminobensoat bör ändras på motsvarande sätt.

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kaliumparaaminobensoat anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller kaliumparaaminobensoat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh intar ståndpunkten att godkännandet för försäljning av produkter som omfattas av denna enda periodiska säkerhetsrapport ska ändras. I den utsträckning som ytterligare läkemedel som innehåller kaliumparaaminobensoat för närvarande är godkända av EU eller omfattas av framtida tillståndsförfaranden inom EU, rekommenderar CMDh att berörda medlemsstater och sökande eller innehavare av godkännande för försäljning tar detta ställningstagande från CMDh under noggrant övervägande.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Följande ändringar av produktinformationen rekommenderas för läkemedel som innehåller det aktiva innehållsämnet kaliumparaaminobensoat (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text **genomstruken**). Ändringarna är baserade på den tyska produktinformationen. För en bättre översikt över stycke 4.4 ska också rubriker läggas till:

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Överkänslighetsreaktioner

Kalium-4-aminobensoat måste omedelbart sättas ut om allergiska reaktioner uppstår **tecken eller symtom på överkänslighetsreaktioner utvecklas (exempelvis allvarliga hududslag eller hudutslag åtföljt av förhöjda leverenzym-värden, feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskelsmärta, blåsor, orala lesioner, ödem och eosinofili)** och får inte sättas in på nytt.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som uppträder som läkemedelsbiverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med kalium-4-aminobensoat. Vid förskrivningstillfället ska patienterna upplysas om dessa tecken och symtom och noga övervakas med avseende på hudreaktioner.

Om tecken och symtom uppstår, som tyder på en sådan reaktion, ska behandling med kalium-4-aminobensoat omedelbart avbrytas.

Om patienten utvecklat DRESS vid användning av kalium-4-aminobensoat ska behandlingen med kalium-4-aminobensoat aldrig någonsin påbörjas på nytt.

Livsmedelsintag

Fortsatt intag trots kräkning eller otillräckligt födointag kan leda till hypoglykemi. Detta är särskilt viktigt vid förekomst av diabetes mellitus.

Njursjukdom

Nedsatt njurfunktion är förknippat en med risk för hyperkalemi. **Kalium-4-aminobensoat** ska därför användas med försiktighet i fall av sänkt njurfunktion och andra tillstånd som ofta förknippas med hyperkalemi.

Leverfunktion

Hos alla patienter som tar **kalium-4-aminobensoat** måste leverfunktionstester (transaminaser, gamma-GT, AP, LDH, bilirubin) utföras med täta mellanrum (minst var fjärde vecka). Om leverfunktionstesterna visar förhöjda värden måste **kalium-4-aminobensoat** omedelbart sättas ut.

Avsnitt 4.8

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med behandling med kalium-4-aminobensoat.

Tabell över läkemedelsbiverkningar

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: hudutslag (exantem, eksem, dermatit, **urtikaria**), klåda

Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens:

överkänslighetsreaktioner, inklusive allergisk hepatit (som kännetecknas av feber, hudutslag, ödem, artralgi/myalgi, förhöjda leverenzym-värden) (se avsnitt 4.4)

Bipacksedel

Avsnitt 2

TA INTE POTABA-GLENWOOD®:

- **Om du någonsin fått allvarliga hudutslag eller flagnande hud, blåsor och/eller munsår efter att ha tagit POTABA-GLENWOOD®.**

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar POTABA-GLENWOOD®.

Särskild försiktighet måste iakttas,

...

- **Om du upptäcker någon av de symtom som hör samman med dessa allvarliga hudreaktioner, som beskrivs i avsnitt 4, sluta att använda POTABA-GLENWOOD® och sök genast medicinsk vård.**

Avsnitt 4

Sluta att använda POTABA-GLENWOOD® och sök genast medicinsk vård om du upptäcker något av följande symtom:

- **Utbredda hudutslag, hög kroppstemperatur och förstörade lymfknutor (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom; DRESS-syndrom eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).**
- **Allergiska reaktioner, däribland allvarliga hudutslag eller hudutslag åtföljt av förhöjda leverenzym-värden, feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskelsmärta, blåsor, munsår eller hudsvullnad.**

Mindre vanliga:

Hudutslag (inklusive utbredda utslag, eksem, hudinflammation, frossa), klåda

Ingen känd frekvens:

DRESS-syndrom eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom

(Finns redan i bipacksedeln:

Avsnitt 2: Hos samtliga patienter som tar POTABA-GLENWOOD® ska leverfunktionstester utföras regelbundet, minst en gång per månad. Om leverfunktionstesterna visar förhöjda värden måste POTABA-GLENWOOD® omedelbart sättas ut.

Avsnitt 4: Allergiska hudutslag, smärta i leder eller muskler, leverenzymer förhöjda upp till gulsot, sannolikt till följd av en överkänslighetsreaktion)

Bilaga III

Tidsplan för implementeringen av detta ställningstagande

Tidsplan för implementeringen av detta ställningstagande

Antagande av ställningstagandet från CMDh:	Oktober 2020, CMDh-sammanträde
Översättningar av bilagorna och av ställningstagandet överförs till nationella behöriga myndigheter:	2020-11-29
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (innehavarens inlämning av ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning):	2021-01-20