

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за калиев парааминобензоат, научните заключения са, както следва:

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми)

Има две добре документирани съобщения в литературата за употребата на Potaba. Тези две съобщения в литературата включват тясна времева връзка и отзвучаване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението и в двата случая.

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.

Първият случай описва 73-годишен мъж, който е развил генерализиран обрив с еозинофилия и повишени нива на чернодробни трансаминази две седмици след започване на перорална терапия с Potaba. Изключени са вирусни хепатити, както и инфекция с вируса на Epstein-Barr и с цитомегаловирус. Според авторите трите основни критерия за DRESS, съгласно RegiSCAR, са изпълнени. В допълнение, резултатът от кожната биопсия показва изображение, което съответства на лекарствена реакция. След преустановяване приема на Potaba и започване на приложение на кортикостероиди кожната реакция намалява бързо и нивата на чернодробните ензими се връщат към нормалните 10 седмици след поява на екзантема.

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.

Вторият случай описва 45-годишен мъж с анамнеза без особености, който не е приемал никакво лекарство и не е съобщил за никакви алергии. Шест седмици след започване приема на Potaba той е развил висока температура и генерализиран, сърбящ, подобен на морбили обрив, който постепенно е станал дифузен и е обхванал тялото и горните му крайници. Той е страдал също от цервикална лимфаденопатия и симптоми на жълтеница, а лабораторните му изследвания са показали периферна еозинофилия и чернодробно увреждане. Изключени са вирусни хепатити, както и инфекция с вируса на Epstein-Barr и с цитомегаловирус. Според авторите, въз основа на критериите на RegiSCAR (таблица 2) и отчитайки анамнезата на пациента, е поставена диагноза реакция на лекарствена свръхчувствителност с висцерално засягане, която се дължи на Potaba. След преустановяване приема на POTABA и висока доза кортикостероиди той се е повлиял бързо от лечението и симптомите му започнали да отзвучават след 5 дни на кортикостероиди. Нивата на трансаминазите се върнали към нормалните нива на ден 18. Четири седмици след преустановяване приема на POTABA, той се е възстановил напълно.

С оглед на наличните данни от двете съобщения в литературата за риска от лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), и двете включващи тясна времева връзка и отзвучаване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението, водещата държава членка счита, че наличието на причинно-следствена връзка между Potaba и DRESS най-малкото е възможно да съществува. Водещата държава членка заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи калиев пара-аминобензоат, трябва да бъде съответно променена.

Реакция на свръхчувствителност, включваща имуноалергичен хепатит

ПРУ представи кратка оценка на 35 случая, свързани със свръхчувствителност (34 мъже; 1 жена). Всичките 35 случая са оценени от ПРУ като валидни, с възможна причинно-следствена връзка, дължаща се на фармакологична и времева връзка, във всички случаи:

„По отношение на правдоподобността случаят DE-CHEPLA-C20131483 (случай от литературата) изглежда най-убедителен. Освен отзвучаване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението и повторна поява на нежеланото събитие при повторно започване

на лечението, авторите съобщават и положителни резултати при изследване за алергия, както и за резултати от кожна биопсия, които от хистологична гледна точка съответстват на остра екзантема и контактна екзема. Появата на симптоми при повторно започване на лечението (дисеминиран, еритематозен обрив) се наблюдава след 3 дни в сравнение с 4 седмици при първоначалния епизод (генерализиран обрив), което предполага имунологична сенсibiliзация. Освен това лечението след втория епизод с метилпреднизолон, кортикостероид с мощни имуносупресивни и противовъзпалителни свойства, изглежда ефективно въз основа на съобщения ход на събития. Това допълнително подкрепя имунологично медирана реакция на свръхчувствителност като причина за съобщените реакции. От случаите, оценените като сериозни, случаят DE-CHEPLA-C20131519 (съобщен от лекар) има подобно ниво на правдоподобност, с повтарящи се епизоди на отзвучаване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението и неговата повторна поява при повторно започване на лечението, както и че, лечението с антихистамини и кортикостероиди, за което се съобщава, води до възстановяване. В случая DE-CHEPLA-C20181765 (съобщен от потребител) се съобщава за същия симптом (копривна треска) за 3 отделни епизода при прием на POTABA-GLENWOOD®. Последните два епизода са имали много тясна времева връзка (2 дни) между започването на терапия и появата на симптоми в сравнение с първоначалния епизод (6 седмици), което предполага имунологична сенсibiliзация, подобна на тази в случая DE-CHEPLA-C20131483. Като обобщение, този кумулативен преглед сочи, че има значителен брой съобщения за случаи с правдоподобна връзка между приложението на POTABA-GLENWOOD® и свързани със свръхчувствителност реакции, като в 43% от случаите се съобщава за отзвучаване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението, неговата повторна поява при повторно започване на лечението и/или положителен тест за алергия, подкрепящи допълнително причинно-следствената връзка.“

По отношение на хепатобилиарните реакции общо 16 от тези, свързани със свръхчувствителност случаи, включват и съобщение за засягане на черния дроб, като в 10 случая се съобщава за повишени нива на чернодробни ензими от различно естество, в 3 случая се съобщава за хепатит и в 3 случая се съобщава за чернодробно увреждане, хепатоцелуларно увреждане или чернодробно нарушение. Има препокриване между различните форми на обрив и засягането на черния дроб в 8 случая. Свързани с черния дроб реакции се съобщават и в 2 от 3 случая на уртикария и в 2 от 3 случая на алергичен дерматит. Общо 12/24 случая на обрив/уртикария/алергичен дерматит са придружени от съобщение за засягане на черния дроб. Въз основа на съобщените реакции в изследваните кумулативни данни случаите на обрив/уртикария/алергичен дерматит със съпътстваща висока температура са придружени от засягане на черния дроб в 8 от 9 случая (89%), докато чернодробни реакции се съобщават само в 4 от 15 случая (27%) на обрив/уртикария/алергичен дерматит със съпътстваща висока температура. Високата температура е най-честият откриваем външен признак, предполагащ имуноалергичен хепатит, в случаите на обрив/уртикария/алергичен дерматит, за разлика от случаите на гадене, жълтеница или умора, каквито се съобщават много по-рядко. Освен това всички, с изключение на един, случаи на реакция на свръхчувствителност, придружени от тези симптоми, допълнително включват висока температура като реакция. Следователно комбинираната поява на обрив/уртикария/алергичен дерматит и висока температура изглежда до голяма степен е показателна за индуциран от лекарство имуноалергичен хепатит, което разграничава това заболяване от свързаните със свръхчувствителност кожни заболявания без засягане на черния дроб. В тези 8 случая на обрив/уртикария/алергичен дерматит, придружени от висока температура и засягане на черния дроб, съобщеното време между започването на лечение с POTABA-GLENWOOD® и появата на реакции е до 1 месец в 2 случая, до два месеца в 4 случая, до три месеца в 1 случай и не се съобщава в 1 случай. Време до поява под 8 седмици се смята от LiverTox като един от критериите за определяне на индуциран от лекарство имуноалергичен хепатит. Фактът, че в 6 от тези 7 случая съобщеното време до поява изпълнява този критерий, допълнително подкрепя предположението, че появата на обрив/уртикария/алергичен дерматит със съпътстваща висока температура вероятно сочи индуциран от лекарство имуноалергичен хепатит.

С оглед на наличните данни от литературата и постмаркетингови съобщения за риска от реакция на свръхчувствителност, включваща имуноалергичен хепатит, както и за тясна времева връзка и *отзвучаване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението и неговата повторна поява при повторно започване на лечението*, водещата държава членка счита, че наличието на причинно-следствена връзка между POTABA-GLENWOOD® и реакции на свръхчувствителност, включително имуноалергичен хепатит, най-малкото е възможно да съществува. Водещата държава членка заключи, че продуктовата информация на продукти, съдържащи калиев парааминобензоат, трябва да бъде съответно променена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за калиев парааминобензоат CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) калиев парааминобензоат, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация. CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи калиев парааминобензоат, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Препоръчват се следните промени в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи активното вещество калиев парааминобензоат (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е **задраскан**). Тези промени се базират на германската продуктова информация. За по-добър общ изглед на параграф 4.4 трябва да бъдат добавени и заглавия:

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Реакции на свръхчувствителност

Приемът на калиев парааминобензоат трябва да се преустанови незабавно, ако възникнат алергични реакции **се развият признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (включително, но не само, тежък обрив или обрив, придружен от повишени нива на чернодробните ензими, висока температура, общо неразположение, умора, болка в мускулите, мехури, орални лезии, едем и еозинофилия)** и не трябва да се започва отново.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), проявяващи се като лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, се съобщават във връзка с лечение с калиев парааминобензоат. В момента на предписване пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат проследявани внимателно за кожни реакции.

Ако пациентът развие DRESS при употребата на калиев парааминобензоат, лечение с калиев парааминобензоат не трябва да се започва отново при този пациент, по което и да е време.

Прием на храна

Продължаването на приема, въпреки повръщането или недостатъчният прием на храна, може да доведе до хипогликемия. Това е особено важно при наличието на захарен диабет.

Бъбречно заболяване

Понижената бъбречна функция се свързва с риск от хиперкалиемия. Поради това **калиев парааминобензоат** трябва да се използва с повишено внимание в случай на нарушена бъбречна функция и други състояния, които често се свързват с хиперкалиемия.

Чернодробна функция

На всички пациенти, приемащи често **калиев парааминобензоат** (поне 4 пъти седмично), трябва да се извършват изследвания на чернодробните функционални показатели (трансаминази, гама- GT, AP, LDH, билирубин). Ако чернодробните функционални показатели са повишени, приемът на **калиев парааминобензоат** трябва да се преустанови незабавно.

Точка 4.8

Обобщение на профила на безопасност:

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) във връзка с лечение с калиев парааминобензоат.

Таблица на НЛР

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: кожен обрив (екзантема, екзема, дерматит, **уртикария**), пруритус

С неизвестна честота: лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота:

реакции на свръхчувствителност, включително имуноалергичен хепатит (характеризиращ се с висока температура, обрив, едем, артралгия/миалгия, повишени нива на чернодробни ензими) (вж. точка 4.4)

Листовка

Точка 2

НЕ ПРИЕМАЙТЕ POTABA-GLENWOOD®:

- **Ако някога сте развивали тежък кожен обрив или белене на кожата, поява на мехури и/или рани в устата след прием на POTABA-GLENWOOD®.**

Предупреждения и предпазни мерки:

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете POTABA-GLENWOOD®.

Изисква се специално внимание,

...

- **ако забележите някои от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4, спрете употребата на POTABA-GLENWOOD® и незабавно потърсете медицинска помощ.**

Точка 4

Спрете употребата на POTABA-GLENWOOD® и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от следните симптоми:

- **Обширен обрив, висока телесна температура и уголемени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS синдром или синдром на свръхчувствителност към лекарства).**
- **Алергични реакции, включително тежък обрив или обрив, придружен от повишени нива на чернодробни ензими, висока температура, общо неразположение, умора, болка в мускулите, мехури, лезии в устата, подуване на кожата.**

Нечести:

Кожен обрив (включително обширен обрив, екзема, кожно възпаление, втрисания), сърбеж

С неизвестна честота:

DRESS синдром или синдром на свръхчувствителност към лекарства

(Вече включени в листовката:

Точка 2: *На всички пациенти, приемащи POTABA-GLENWOOD®, трябва редовно да се извършват изследвания на чернодробната функция, поне веднъж месечно. Ако възникне повишаване на показателите при изследвания на чернодробната функция, POTABA-GLENWOOD® трябва да се спре незабавно.*

Точка 4: *Алергичен кожен обрив, болка в ставите/мускулите, повишени нива на чернодробни ензими до жълтеница, вероятно причинени от реакция на свръхчувствителност)*

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	октомври 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	29.11.2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	20.01.2021 г.