

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kalium-para-aminobenzoátu byly přijaty tyto vědecké závěry:

DRESS syndrom

V literatuře se objevily dvě dobře zdokumentované zprávy o použití přípravku Potaba. V obou případech je popisován úzký časový vztah a pozitivní 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.

První případ popisuje 73letého muže, u něhož se objevila vyrážka na kůži celého těla, eozinofilie a zvýšená hladina jaterních transamináz dva týdny po zahájení perorální terapie přípravkem Potaba. Byla vyloučena virová hepatitida, virus Epstein-Barrové a cytomegalovirus. Podle autorů byla splněna tři hlavní kritéria DRESS podle databáze RegiSCAR. Kromě toho výsledek biopsie kůže odpovídal lékové reakci. Po vysazení přípravku Potaba a nasazení kortikosteroidů kožní reakce rychle ustoupila a jaterní enzymy se vrátily do normálních hodnot 10 týdnů po nástupu exantému.

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

Druhý případ popisuje 45letého muže s nevýznamnou anamnézou, který neužíval žádné léky a neuvedl žádné alergie. Šest týdnů po zahájení podávání přípravku Potaba se u něj objevila horečka a generalizovaná, svědivá morbilliformní vyrážka, která se postupně difuzně rozšířila na celý trup a horní končetiny. Kromě toho se objevila krční lymfadenopatie a známky ikteru; laboratorní testy ukázaly významný nález svědčící o periferní eozinofilii a poškození jater. Byla vyloučena virová hepatitida, virus Epstein-Barrové a cytomegalovirus. Autoři na základě kritérií RegiSCAR a s přihlédnutím k anamnéze pacienta stanovili diagnózu reakce přecitlivělosti na léčiva postihující i vnější orgány, kterou přičítali přípravku Potaba.

Po vysazení přípravku POTABA a vysokých dávkách kortikosteroidů pacient okamžitě na léčbu reagoval a po pěti dnech kortikoidové léčby se potíže začaly zlepšovat. Hladina transamináz se vrátila na normální úroveň v 18 den. Čtyři týdny po vysazení přípravku POTABA se pacient plně zotavil.

Vedoucí členský stát považuje – vzhledem k dostupným údajům o riziku lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ze dvou zpráv z literatury, včetně úzké časové souvislosti a pozitivní dechallenge – příčinnou souvislost mezi přípravkem Potaba a syndromem DRESS přinejmenším za opodstatněnou. Vedoucí členský stát dospěl k závěru, že je informace o přípravcích obsahujících kalium-para-aminobenzoát třeba odpovídajícím způsobem změnit.

Reakce přecitlivělosti včetně imunoalergické hepatitidy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil krátké hodnocení 35 případů přecitlivělosti (34 mužů; 1 žena). Všechny 35 případů bylo držitelem rozhodnutí o registraci posouzeno jako platných s možnou kauzalitou, a to vzhledem k farmakologickým a časovým souvislostem, které se objevují ve všech případech:

“Pokud jde o věrohodnost, nejpersvědčivější se zdá být případ DE-CHEPLA-C20131483 (případ z literatury). Kromě pozitivní dechallenge a pozitivní rechallenge autoři také hlásí pozitivní výsledky alergologických testů a výsledek biopsie kůže, který histologicky odpovídal akutnímu exantému a kontaktnímu ekzému. K nástupu příznaků při re-challenge (diseminovaná erytematózní vyrážka) došlo po 3 dnech, zatímco u počáteční epizody (vyrážka na kůži celého těla) to byly čtyři týdny. Tento fakt signalizuje imunologickou senzibilizaci. Na základě hlášených údajů se také zdá, že byla léčba druhé epizody methylprednisolonem, kortikosteroidem se silnými imunosupresivními a protizánětlivými vlastnostmi, účinná. Tato skutečnost dále podporuje hypotézu, že příčinou hlášených reakcí byla imunologicky zprostředkovaná reakce přecitlivělosti. Mezi případy hodnocenými jako závažné má

podobnou věrohodnost případ DE-CHEPLA- C20131519 (hlášený lékařem); i zde došlo k opakované pozitivní dechallenge a pozitivní re-challenge a léčba antihistaminiky a kortikosteroidy vedla podle hlášení k zotavení. V případě DE-CHEPLA-C20181765 (hlášen spotřebitelem) byl hlášen stejný příznak (kopřivka) při 3 samostatných epizodách užívání přípravku POTABA-GLENWOOD®. Poslední dvě epizody měly mnohem užší časovou souvislost (2 dny) mezi zahájením léčby a nástupem příznaků oproti epizodě první (6 týdnů), což naznačuje imunologickou senzibilizaci podobnou případu DE- CHEPLA-C20131483.

Souhrnně lze z tohoto celkového přezkumu vyvodit, že existuje značný počet kazuistik s věrohodným vztahem mezi podáváním přípravku Potaba-GLENWOOD® a reakcemi z přecitlivělosti, přičemž ve 43 % případech je hlášena pozitivní dechallenge, pozitivní re-challenge nebo pozitivní alergologický test, které dále podporují existenci příčinného vztahu.“

Pokud jde o hepatobiliární reakce, v celkem 16 těchto případech přecitlivělosti rovněž došlo k poškození jater, přičemž v 10 případech byly hlášeny zvýšené jaterní enzymy s různými parametry, ve třech případech hepatitida a ve třech poškození jater, hepatocelulární poškození nebo porucha jater. V 8 případech došlo k překrývání různých forem vyrážky a poškození jater. Jaterní reakce byly rovněž hlášeny u 2 ze 3 případů kopřivky a u 2 ze 3 případů alergické dermatitidy. Celkově se objevilo 12/24 případů vyrážky/kopřivky/alergické dermatitidy, kdy bylo současně hlášeno poškození jater. Na základě hlášených reakcí ve zkoumaných kumulativních údajích byla vyrážka/kopřivka/alergická dermatitida se souběžnou horečkou doprovázena poškozením jater v 8 z 9 případů (89 %) zatímco jaterní reakce byly hlášeny pouze ve 4 z 15 případů (27 %) vyrážky/kopřivky/alergické dermatitidy bez souběžné horečky. Horečka je zdaleka nejčastějším externě zjištěným příznakem naznačujícím imunoalergickou hepatitidu v případech vyrážky/kopřivky/alergické dermatitidy, na rozdíl od nevolnosti, žloutenky nebo únavy, které byly hlášeny méně často. Reakce přecitlivělosti byly ve všech případech kromě jediného navíc doprovázeny horečkou. Celkový výskyt vyrážky/kopřivky/alergické dermatitidy a horečky tedy podle všeho vysoce svědčí o vzniku imunoalergické hepatitidy vyvolané léčivem, čímž se tento stav liší od přecitlivělosti ve formě poškození kůže bez zasažení jater. U těchto 8 případů vyrážky/kopřivky/alergické dermatitidy doprovázené horečkou a poškozením jater došlo k nástupu reakce v době do jednoho měsíce od zahájení léčby přípravkem POTABA-GLENWOOD® ve dvou případech, ve čtyřech případech až do dvou měsíců, v jednom případě až do tří měsíců a v jednom případě nebyla doba v hlášení uvedena. Dobu do nástupu kratší než 8 týdnů uvádí webové stránky LiverTox jako jedno z kritérií imunoalergické hepatitidy vyvolané léčivem. Skutečnost, že je toto kritérium splněno v šesti ze sedmi případů, kde byl čas do nástupu uveden, dále podporuje předpoklad, že výskyt vyrážky/kopřivky/alergické dermatitidy se souběžnou horečkou pravděpodobně signalizuje imunoalergickou hepatitidu vyvolanou léčivem.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a postmarketingového sledování o riziku reakce přecitlivělosti, včetně imunoalergické hepatitidy, s úzkým časovým vztahem a pozitivní dechallenge/rechallenge považuje vedoucí členský stát příčinnou souvislost mezi přípravkem POTABA-GLENWOOD® a reakcemi z přecitlivělosti včetně imunoalergické hepatitidy přinejmenším za opodstatněnou. Vedoucí členský stát dospěl k závěru, že je informace o přípravcích obsahujících kalium-para-aminobenzoát třeba odpovídajícím způsobem změnit.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kalium-para-aminobenzoátu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kalium-para-aminobenzoát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem kalium-para-aminobenzoátu nebo jsou takovéto

přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Doporučuje se provést následující změny v informacích o léčivých přípravcích obsahujících léčivou látku kalium-para-aminobenzoát (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~). Změny jsou provedeny na základě německé verze Informací o přípravku. Ke zvýšení přehlednosti bodu 4.4 by měly být doplněny také názvy:

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Hypersenzitivní reakce

Kalium-para-aminobenzoát se musí okamžitě vysadit, pokud se objeví symptomy ~~alergických reakcí hypersenzitivních reakcí~~ (včetně závažné vyrážky nebo vyrážky doprovázené zvýšenými hladinami jaterních enzymů, horečky, celkové malátnosti, únavy, bolesti svalů, puchýřů, ústních lézí, edému a eozinofilie, ale nejen těchto reakcí) a nesmí být znovu podán.

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou kalium-para-aminobenzoátem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), které se projevují jako lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom); ty mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepsání přípravku je nutno pacienty o těchto symptomech poučit a pečlivě pacienty sledovat s ohledem na kožní reakce.

Pokud se objeví symptomy naznačující tuto reakci, kalium-para-aminobenzoát se musí okamžitě vysadit.

Pokud se u pacienta po užití kalium-para-aminobenzoátu vyvine DRESS syndrom, léčba kalium-para-aminobenzoátem nesmí být u tohoto pacienta znovu zahájena.

Příjem potravy

Nedostatečný příjem potravy nebo její příjem i přes zvracení může vést k hypoglykemii. To je zvláště důležité při onemocněním diabetes mellitus.

Porucha funkce ledvin

Snížená funkce ledvin je spojena s rizikem hyperkalemie. **Kalium-para-aminobenzoát** je proto třeba používat opatrně při poruše funkce ledvin a dalších stavech často spojených s hyperkalemií.

Porucha funkce jater

U všech pacientů užívajících **kalium-para-aminobenzoát** je nutno často (nejméně každé 4 týdny) provádět funkční jaterní testy (aminotransferázy, gama-glutamyltranspeptidázy, alkalické fosfatázy, laktát-dehydrogenázy, bilirubin). Pokud jsou výsledky těchto testů zvýšené, **kalium-para-aminobenzoát** musí být okamžitě vysazen.

Bod 4.8

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu:

V souvislosti s léčbou kalium-para-aminobenzoátem byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Tabulka nežádoucích účinků léčivého přípravku

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Méně časté: kožní vyrážka (exantém, ekzém, dermatitida, **urtikárie**), pruritus

Není známo: Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Poruchy imunitního systému

Není známo:

Hypersenzitivní reakce, včetně imunoalergické hepatitidy (charakterizované horečkou, vyrážkou, edémem, artralgií/myalgií, zvýšenou hladinou jaterních enzymů) (viz bod 4.4)

Příbalová informace

Bod 2

Neužívejte přípravek <název přípravku>

- **jestliže se u vás po užití přípravku <název přípravku> někdy objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýře nebo vřídky v ústech.**

Upozornění a opatření:

Před užitím přípravku <název přípravku> se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Je nutná zvýšená opatrnost,

...

- **jestliže zaznamenáte některý z příznaků závažných kožních reakcí popsaných v bodě 4, přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Bod 4

Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků, přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a okamžitě vyhledejte lékaře:

- **Rozšiřující se vyrážka, horečka a zvětšené lymfatické uzliny (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky; DRESS syndrom nebo syndrom přecitlivělosti na léky).**
- **Alergické reakce, včetně závažné vyrážky nebo vyrážky doprovázené zvýšenými hodnotami jaterních enzymů, horečkou, celkovou malátností, únavou, bolestí svalů, puchýři, postižením sliznice úst a otokem kůže.**

Méně časté:

Kožní vyrážka (včetně rozšiřující se vyrážky, ekzému, zánětu kůže, zimnice), svědění

Není známo:

DRESS syndrom nebo syndrom přecitlivělosti na léky

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v 10/2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	29/11/2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	20/01/2021