

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el paraaminobenzoato de potasio, las conclusiones científicas son las siguientes:

SHIM

Se han comunicado dos informes bibliográficos bien documentados sobre el uso de Potaba. Estos dos informes bibliográficos incluyen una estrecha relación temporal y una respuesta positiva a la retirada en ambos casos.

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.

El primer caso describe a un hombre de 73 años que desarrolló una erupción cutánea generalizada con eosinofilia y transaminasas hepáticas elevadas dos semanas después de iniciar el tratamiento oral con Potaba. Se descartaron las hepatitis víricas, así como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. De acuerdo a los autores, se cumplieron los tres criterios principales de SHIM según RegiSCAR. Además, el resultado de la biopsia de piel mostró una imagen congruente con una reacción a un medicamento. Tras la retirada de Potaba y la instauración de corticoides, la reacción cutánea disminuyó rápidamente y las enzimas hepáticas se normalizaron 10 semanas después de la aparición del exantema.

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 (UROLOGÍA HELÉNICA VOLUMEN 31 | NÚMERO 2)*

El segundo caso describe a un varón de 45 años con antecedentes médicos poco destacables, que no tomó ningún medicamento y no informó de ninguna alergia. Seis semanas después del inicio de la toma de Potaba, presentó fiebre y un sarpullido sarampionoso generalizado y con picor que se difundió gradualmente cubriendo el tronco y las extremidades superiores. También sufría linfadenopatía cervical y síntomas de ictericia, y sus analíticas eran significativas para la eosinofilia periférica y el daño hepático. Se descartaron las hepatitis víricas, así como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. Según los autores, basándose en los criterios de RegiSCAR (tabla 2) y teniendo en cuenta los antecedentes médicos del paciente, se hizo el diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad inducida por medicamentos con afectación visceral, que se atribuyó a Potaba. Tras la retirada de POTABA y con corticosteroides en altas dosis, respondió rápidamente al tratamiento y sus síntomas empezaron a mejorar en 5 días con los corticosteroides. Las transaminasas volvieron a sus concentraciones normales el día 18. Cuatro semanas después de la suspensión de POTABA se había recuperado completamente.

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (SHIM) de los dos informes bibliográficos, que incluyen tanto una relación temporal estrecha como una respuesta positiva a la retirada, el Estado Miembro principal considera que una relación causal entre Potaba y SHIM es cuando menos una posibilidad razonable. El Estado Miembro principal llegó a la conclusión de que la información sobre los productos que contienen paraaminobenzoato de potasio debía modificarse en consecuencia.

Reacción de hipersensibilidad, incluida la hepatitis inmunoalérgica

El TAC presentó una breve evaluación de 35 casos relacionados con la hipersensibilidad (34 hombres; 1 mujer). Los 35 casos fueron evaluados por el TAC como válidos, y la causalidad como posible debido a la relación farmacológica y temporal en todos los casos:

«En términos de plausibilidad, el caso DE-CHEPLA-C20131483 (un caso de la bibliografía) parece ser el más convincente. Además de una respuesta positiva a la retirada y una respuesta positiva en la reexposición, los autores también informaron de resultados positivos en las pruebas de alergia, así como de una biopsia de piel histológicamente compatible con el exantema agudo y el eccema de contacto. El inicio de los síntomas en la reexposición (erupción eritematosa diseminada) se produjo a

los tres días, en comparación con las cuatro semanas del episodio inicial (erupción generalizada), lo que sugiere una sensibilización inmunológica. Además, el tratamiento después del segundo episodio con metilprednisolona, un corticoesteroide con potentes propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, parece haber sido eficaz según el curso de los acontecimientos notificado. Esto apoya aún más una reacción de hipersensibilidad mediada inmunológicamente como causa de las reacciones notificadas. Entre los casos evaluados como graves, el caso DE-CHEPLA- C20131519 (notificado por un médico) tiene un nivel de verosimilitud similar, con repetidas respuestas positivas a la retirada y respuestas positivas en la reexposición, así como un tratamiento con antihistamínicos y corticoides que, según se ha informado, conduce a la recuperación. En el caso DE-CHEPLA- C20181765 (informado por un consumidor), se informó del mismo síntoma (urticaria) en 3 episodios distintos de toma de POTABA-GLENWOOD®. Los dos últimos episodios tuvieron una conexión temporal muy estrecha (2 días) entre el inicio del tratamiento y el comienzo de los síntomas en comparación con el episodio inicial (6 semanas), lo que sugiere una sensibilización inmunológica similar a la del caso DE- CHEPLA-C20131483.

En resumen, este examen acumulativo indica que hay un número importante de informes de casos con una relación plausible entre la administración de POTABA-GLENWOOD® y las reacciones relacionadas con la hipersensibilidad, ya que en el 43 % de los casos se notifica una respuesta positiva a la retirada, una respuesta positiva en la reexposición y/o un positivo en la prueba de alergia como apoyo adicional de la causalidad.»

Con respecto a las reacciones hepatobiliares, un total de 16 de esos casos relacionados con la hipersensibilidad comprendían también un informe de afectación hepática, y en 10 casos se informó de un aumento de las enzimas hepáticas de diversas especificaciones, en 3 casos se informó de una hepatitis y en 3 casos se informó de una lesión hepática, una lesión hepatocelular o un trastorno hepático. Hubo una superposición entre varias formas de sarpullido y afectación del hígado en 8 casos. También se notificaron reacciones relacionadas con el hígado en 2 de cada 3 casos de urticaria y en 2 de cada 3 casos de dermatitis alérgica. En total, 12/24 casos de sarpullido/urticaria/dermatitis alérgica se acompañaron de un informe de la afectación del hígado. Sobre la base de las reacciones notificadas en los datos acumulados examinados, la erupción cutánea/urticaria/dermatitis alérgica con fiebre concomitante se acompañó de afectación del hígado en 8 de 9 casos (89 %), mientras que solamente se notificaron reacciones hepáticas en 4 de 15 casos (27 %) de erupción cutánea/urticaria/dermatitis alérgica sin fiebre concomitante. La fiebre es, con mucho, el signo externo más frecuente que sugiere la existencia de una hepatitis inmunoalérgica en los casos de sarpullido, urticaria o dermatitis alérgica, en contraste con las náuseas, la ictericia o la fatiga, que se notificaron con menor frecuencia. Además, todos los informes de una reacción de hipersensibilidad acompañada de estos síntomas, excepto uno, incluían además la fiebre como reacción. Así, la aparición combinada de erupción, urticaria, dermatitis alérgica y fiebre parece ser muy indicativa de una hepatitis inmunoalérgica inducida por medicamentos, diferenciando esta afección de las afecciones cutáneas relacionadas con la hipersensibilidad sin afectación del hígado.

En esos 8 casos de sarpullido/urticaria/dermatitis alérgica acompañada de fiebre y afectación del hígado, el tiempo entre el inicio del tratamiento con POTABA-GLENWOOD® y el comienzo de las reacciones se notificó como de hasta 1 mes en 2 casos, hasta dos meses en 4 casos, hasta tres meses en 1 caso y no se informó en 1 caso. En LiverTox se da el tiempo de aparición de menos de 8 semanas como un criterio para definir la hepatitis inmunoalérgica inducida por medicamentos. El hecho de que 6 de los 7 casos en los que se ha informado del tiempo hasta la aparición cumplan este criterio apoya aún más la hipótesis de que la aparición de sarpullido/urticaria/dermatitis alérgica con fiebre concomitante probablemente indica una hepatitis inmunoalérgica inducida por medicamentos.

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de reacción de hipersensibilidad, incluida la hepatitis inmunoalérgica, que figuran en la bibliografía y en los informes posteriores a la autorización de comercialización, con una estrecha relación temporal y un resultado positivo en la retirada/reexposición, el Estado Miembro principal considera que una relación causal entre las reacciones de hipersensibilidad, incluida la hepatitis inmunoalérgica, es cuando menos una posibilidad razonable. El Estado Miembro principal llegó a la conclusión de que la información sobre los productos que contienen paraaminobenzoato de potasio debía modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el paraaminobenzoato de potasio, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) paraaminobenzoato de potasio no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen paraaminobenzoato de potasio y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh..

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Se recomiendan los siguientes cambios en la información sobre los medicamentos que contienen el principio activo paraaminobenzoato de potasio (el texto nuevo está **subrayado y en negrita**, el texto suprimido está tachado). Los cambios se basan en la información del producto alemán. Para tener una mejor visión general del párrafo 4.4, también deberían añadirse títulos:

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4

Reacciones de hipersensibilidad

El **paraaminobenzoato de potasio** debe interrumpirse inmediatamente si se producen reacciones alérgicas **se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (que incluyen, pero sin limitación, erupción cutánea grave o sarpullido acompañado de aumento de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, cansancio, dolor muscular, ampollas, lesiones bucales, edema y eosinofilia)** y no debe volver a iniciarse.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) que se manifiestan como síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (SHIM), que puede ser potencialmente mortal o mortal, en asociación con el tratamiento con paraaminobenzoato de potasio. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente las reacciones de la piel.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, el paraaminobenzoato de potasio se debe retirar inmediatamente.

Si el paciente ha desarrollado SHIM con el uso de paraaminobenzoato de potasio, no se debe reiniciar el tratamiento con paraaminobenzoato de potasio en este paciente en ningún momento.

Ingesta de alimentos

La ingesta continuada a pesar de los vómitos o la ingesta insuficiente de alimentos pueden conducir a hipoglucemia. Esto es particularmente importante en presencia de diabetes *mellitus*.

Enfermedad renal

La reducción de la función renal se asocia al riesgo de hiperpotasemia. Por consiguiente, el paraaminobenzoato de potasio se debe utilizar con precaución en los casos de deterioro de la función renal y otras afecciones que suelen estar asociadas a la hiperpotasemia.

Función hepática

En todos los pacientes que toman **paraaminobenzoato de potasio** con frecuencia (por lo menos 4 semanas) se deben realizar pruebas de la función hepática (transaminasas, gamma-GT, AP, LDH, bilirrubina). Si los valores de las pruebas de la función hepática son elevados, el **paraaminobenzoato de potasio** se debe suspender inmediatamente.

Sección 4.8

Resumen del perfil de seguridad:

Se ha informado de síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (SHIM) en asociación con el tratamiento con paraaminobenzoato de potasio.

Tabla de RAM

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupción cutánea (exantema, eccema, dermatitis, **urticaria**), prurito.

Frecuencia no conocida: Síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (SHIM)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida:

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la hepatitis inmunoalérgica (caracterizada por fiebre, erupción cutánea, edema, artralgia/mialgia y elevación de las enzimas hepáticas) (ver sección 4.4)

Prospecto

Sección 2

NO TOME POTABA-GLENWOOD®:

- **Si alguna vez ha presentado un sarpullido intenso o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar POTABA-GLENWOOD®.**

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar POTABA-GLENWOOD®.

Se requiere una precaución especial,

...

- **si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4, deje de usar POTABA-GLENWOOD® y busque atención médica inmediatamente.**

Sección 4

Deje de usar POTABA-GLENWOOD® y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- **Erupción generalizada, temperatura corporal alta y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos; síndrome SHIM o síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos).**
- **Reacciones alérgicas, incluido sarpullido intenso o erupción acompañada de aumento de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, cansancio, dolor muscular, ampollas, lesiones bucales, hinchazón de la piel.**

Poco frecuentes:

Erupción cutánea (incluidos erupción generalizada, eccema, inflamación de la piel, escalofríos), picor

Frecuencia no conocida:

Síndrome SHIM o síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos

(Ya está incluido en el prospecto del envase:

Sección 2: *En todos los pacientes que toman POTABA-GLENWOOD® las pruebas de la función hepática deben realizarse regularmente, al menos una vez al mes. Si hay valores elevados en las pruebas de la función hepática, se debe detener inmediatamente la administración de POTABA-GLENWOOD®.*

Sección 4: *Erupción cutánea alérgica, dolor en las articulaciones y los músculos, elevación de las enzimas hepáticas hasta la ictericia, probablemente causada por una reacción de hipersensibilidad)*

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh del 10/2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	29/11/2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	20/01/2021