

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a kálium-para-aminobenzoátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

DRESS

A Potaba alkalmazásáról két jól dokumentált szakirodalmi jelentésben számoltak be. Mindkét szakirodalmi jelentés szoros időbeli kapcsolatról és pozitív dechallenge-ről számol be.

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.

Az első esetben egy 73 éves férfinél eosinophiliával és emelkedett májtranszamináz-szintekkel társult generalizált kiütés jelentkezett, két héttel az orális Potaba-kezelés elkezdése után. A vírushepatitist, valamint az Epstein–Barr-vírus- és a citomegalovírus-fertőzést kizárták. A szerzők szerint a DRESS-re vonatkozó három fő RegiSCAR-kritérium teljesült. Ezenkívül a bőrbioopszia eredménye is gyógyszerreakciónak megfelelő képet mutatott. A Potaba-kezelés leállítását és kortikoszteroid-kezelés elkezdését követően a bőrreakció rövid időn belül megszűnt, a májenzimszintek pedig az exanthema kialakulása után 10 héttel helyreálltak.

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

A második esetben egy 45 éves férfiről számolnak be, akinek a kórtörténetében semmi érdemleges nem szerepelt, semmilyen gyógyszert nem szedett, és semmilyen allergiáról nem számolt be. A Potaba szedésének elkezdése után hat héttel láz, valamint generalizált viszketés és morbilliform kiütés jelentkezett, amely fokozatosan diffúzzá vált, és kiterjedt a törzsre és a felső végtagokra. A férfinél nyaki lymphadenopathia és sárgaság is fellépett, a laboratóriumi leletek pedig határozottan perifériás eosinophiliára és májkárosodásra utaló értékeket mutattak. A vírushepatitist, valamint az Epstein–Barr-vírus- és a citomegalovírus-fertőzést kizárták. A szerzők szerint a RegiSCAR-kritériumok (2. táblázat) és a beteg kórtörténete alapján a zsigeri szerveket is érintő, gyógyszer indukálta túlérzékenységi reakció diagnózisa állt fenn, amelyet a Potabának tulajdonítottak.

A Potaba-kezelés leállítása és nagy dózisú kortikoszteroid adására a beteg azonnal reagált, és a kortikoszteroid-kezelés elindítását követő 5 napon belül a tünetei javulni kezdtek. A transzaminázok szintjei a 18. napon álltak helyre. A Potaba-kezelés leállítását követően a beteg teljesen felépült.

Tekintettel a két szakirodalmi jelentésből származó, az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) kockázatára vonatkozó, szoros időbeli kapcsolatot és pozitív dechallenge-t egyaránt jelző adatokra, a vezető tagállam szerint a Potaba és a DRESS közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a kálium-para-aminobenzoátot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Túlérzékenységi reakció, beleértve az immunallergiás hepatitist

A MAH rövid értékelést nyújtott be 35 túlérzékenységi esetről (34 férfi, 1 nő). A MAH mind a 35 esetet igazolhatónak minősítette, továbbá mindegyiknél farmakológiai és időbeli kapcsolatot valószínűsített az ok-okozati összefüggés hátterében:

„A valószínűsíthetőség tekintetében a DE-CHEPLA-C20131483 jelzésű eset (szakirodalmi eset) tűnik a leginkább meggyőzőnek. Pozitív dechallenge és pozitív rechallenge mellett, a szerzők beszámolója szerint az allergiatesztek eredményei is pozitívak voltak, míg a bőrbioopszia eredménye szövettani szempontból megfelelt az akut exanthemának és kontakt eczémának. A rechallenge tünetei (disszeminált, erythemás exanthema) 3 nap elteltével jelentek meg, míg a kezdeti esemény (generalizált kiütés) 4 hét elteltével, ami immunológiai szenzitizációra utal. Továbbá, a második epizódot követően az erős immunszuppresszív és gyulladáscsökkentő hatású metilprednizolonnal végzett kezelés eredményesnek mutatkozott az eseményeknek a beszámoló szerinti lefolyása alapján. Ez még inkább alátámasztja azt a feltételezést, hogy a jelentett reakciókat immunológiai közvetítésű hypersensitiv

reakció váltotta ki. A súlyosnak minősített esetek közül a DE-CHEPLA- C20131519 jelzésű esetről (amelyről egy orvos számolt be) hasonló a valószínűsíthetőség mértéke, ugyanis ismétlődő pozitív dechallenge és pozitív rechallenge mellett az antihisztaminokkal és kortikoszteroidokkal végzett kezelés eredményeként a betegek felépültek. A DE-CHEPLA-C20181765 jelzésű esetben (amelyet egy beteg jelentett) a jelentés ugyanazt a tünetet (csalánkiütést) említette a POTABA-GLENWOOD® 3 különböző alkalommal történt szedésekor. A két utolsó alkalommal nagyon szoros időbeli kapcsolat (2 nap) volt a terápia elkezdése és a tünetek jelentkezése között, szemben az első alkalommal (6 hét), ami immunológiai szenzitizációra utal, akárcsak a DE-CHEPLA-C20131483 jelzésű esetben. Összefoglalva, ennek a kumulatív áttekintésnek az alapján jelentős azoknak az esetjelentéseknek a száma, amelyekben valószínűsíthető összefüggés van a POTABA-GLENWOOD® alkalmazása és a túlérzékenységi reakciók között – az esetek 43%-ában pozitív dechallenge-ről, pozitív rechallenge-ről és/vagy pozitív allergiasteszt-eredményről számoltak be az ok-okozati összefüggés egyéb bizonyítékai mellett.”

A hepatobiliaris reakciókat illetően, a fent említett összesen 16 túlérzékenységi eset között szerepeltek májérzékenységről szóló jelentések is: 10 esetben különböző májenzimek emelkedett szintjéről, 3 esetben hepatitisről, valamint 3 esetben májkárosodásról, hepatocellularis károsodásról vagy májbetegségről. A kiütés különböző formái és a májérzékenység között 8 esetben volt átfedés. Májjal összefüggő reakciókról beszámoltak 3 urticariás eset közül 2-ben, illetve 3 allergiás dermatitis eset közül 2-ben. Az összesen 24 kiütéses / urticariás / allergiás dermatitis esetből 12-nél jelentettek májérzékenységet is. A vizsgált kumulatív adatok között jelentett reakciók alapján, az egyidejű lázzal társult kiütés / urticaria / allergiás dermatitis 9 esetből 8-ban járt májérzékenységgel (89%), míg májjal összefüggő reakcióról az egyidejű láz nélküli 15 kiütéses / urticariás / allergiás dermatitis esetből csak 4-ben számoltak be (27%). A láz messze a leggyakoribb megállapítható jel, amely immunallergiás hepatitisre utal kiütés / urticaria / allergiás dermatitis esetén, szemben a náuseával, sárgasággal vagy kimerültséggel, amelyeket ritkábban jelentettek. Ugyanakkor az ezekkel a tünetekkel társult túlérzékenységi reakciókról szóló jelentések között mindössze egyetlen olyan volt, amelyben reakcióként láz is szerepelt. Úgy tűnik tehát, hogy a kiütés / urticaria / allergiás dermatitis és a láz együttes megjelenése nagy valószínűséggel gyógyszer indukálta immunallergiás hepatitisre utal, és ezt a kórképet megkülönbözteti a túlérzékenységi reakcióval összefüggő, májérzékenység nélküli bőrbetegségektől.

A fent említett 8, lázzal és májérzékenységgel társult kiütéses / urticariás / allergiás dermatitis esetben a POTABA-GLENWOOD®-kezelés kezdete és a reakciók jelentkezése között eltelt idő a beszámoló szerinti 2 esetben elérte az 1 hónapot, 4 esetben a két hónapot, illetve 1 esetben a három hónapot, 1 esetben pedig nem érkezett erről jelentés. A LiverTox szerint a gyógyszer indukálta immunallergiás hepatitis meghatározásának egyik kritériuma az, hogy a reakciók megjelenéséig 8 hétnél rövidebb idő telik el. Az a tény, hogy az említett 7 esetből, amikor megadták a reakciók megjelenéséig eltelt időt, 6-nál teljesült ez a kritérium, még inkább alátámasztja azt a feltételezést, hogy az egyidejű lázzal társult kiütés / urticaria / allergiás dermatitis megjelenése valószínűleg gyógyszer indukálta immunallergiás hepatitisre utal.

Tekintettel a túlérzékenységi reakciókról, köztük az immunallergiás hepatitisről a szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni beszámolókból származó, szoros időbeli kapcsolatot és pozitív dechallenge-et/rechallenge-et jelző adatokra, a vezető tagállam szerint a POTABA-GLENWOOD® és a túlérzékenységi reakciók, köztük az immunallergiás hepatitis közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a kálium-para-aminobenzoátot tartalmazó készítmények kiegészítőit ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kálium-para-aminobenzoátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a kálium-para-aminobenzoátot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kiegészítőket a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, kálium-para-aminobenzoátot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kálium-para-aminobenzoát hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak alábbi módosításai javasoltak (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~). A módosítások a német nyelvű kísérőiratokon alapulnak. A jobb áttekinthetőség érdekében a 4.4 bekezdést ki kell egészíteni címszavakkal is:

Alkalmazási előírás

4.4 pont

Túlérzékenységi **reakciók**

A **kálium-para-aminobenzoát** adását azonnal le kell állítani, ha allergiás reakciók jelentkeznek túlérzékenységi **reakciók alakulnak ki (beleértve egyebek mellett a következőket: súlyos kiütés vagy emelkedett májenzimsszintekkel társult kiütés, láz, általános rossz közérzet, kimerültség, izomfájdalom, hólyagok, orális laesiók, oedema, eosinophilia)**, és a kezelést nem szabad újratekdeni.

Súlyos bőrreakciók

A kálium-para-aminobenzoát-kezeléssel összefüggésben beszámoltak eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciók (DRESS) formájában megnyilvánuló súlyos bőrreakciókról (SCAR), amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek lehetnek. A gyógyszer rendelésekor a betegeket tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és fokozottan ellenőrizni kell a bőrreakciók esetleges előfordulását.

Ha ilyen reakcióra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a kálium-para-aminobenzoát adását azonnal le kell állítani.

Ha a kálium-para-aminobenzoát alkalmazásakor a betegnél DRESS alakul ki, akkor a kálium-para-aminobenzoát-kezelést a későbbiekben sem szabad újratekdeni ennél a betegnél.

Étkezés

Hányás vagy elégtelen táplálékbevitel esetén a gyógyszer folyamatos szedése hypoglykaemiához vezethet. Ez különösen fontos diabetes mellitus fennállása esetén.

Vesebetegség

A károsodott veseműködés hyperkalaemia kockázatával jár. A **kálium-para-aminobenzoátot** ezért körültekintően kell alkalmazni károsodott veseműködés és egyéb, gyakori esetben hyperkalaemiával társult kórképek fennállása esetén.

Májműködés

A **kálium-para-aminobenzoátot** szedő összes betegnél gyakran (legalább 4 hetente) kell májfunkció-vizsgálatokat (transzaminázok, gamma-GT, AP, LDH, bilirubin) végezni. Ha a májfunkciós értékek emelkednek, a **kálium-para-aminobenzoát** adását azonnal le kell állítani.

4.8 pont

A biztonságossági profil összefoglalása:

A kálium-para-aminobenzoát kezeléssel összefüggésben eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek.

Mellékhatások táblázata

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei:

Nem gyakori: kiütés (exanthema, eczema, dermatitis, **urticaria**), viszketés

Nem ismert: eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert:

túlérzékenységi reakciók, beleértve az immunallergiás hepatitiszt (tünetei: láz, kiütés, oedema, arthralgia/myalgia, májenzimsszint-emelkedés) (lásd 4.4 pont)

Betegájékoztató

2. pont

NE SZEDJE a POTABA-GLENWOOD®-ot

- **Ha korábban súlyos kiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájszűkület alakult ki Önnél a POTABA-GLENWOOD® szedését követően.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

A POTABA-GLENWOOD® szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Különös óvatosság szükséges,

...

- **ha a 4. pontban leírt súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos tünetek bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a POTABA-GLENWOOD® szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

4. pont

Ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a POTABA-GLENWOOD® alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz:

- **Kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (ezek az úgynevezett eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, azaz DRESS-szindróma vagy túlérzékenységi szindróma jelei).**
- **Allergiás reakciók, beleértve a következőket: súlyos kiütés vagy emelkedett májfunkciós értékekkel társult kiütés, láz, általános rossz közérzet, kimerültség, izomfájdalom, bőrhólyagok, szájüregi elváltozások, bőrduzzanat.**

Nem gyakori:

Kiütés (beleértve: kiterjedt kiütés, ekcéma, bőrgyulladás, hidegrázás), viszketés

Nem ismert:

DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma

(A betegájékoztató már tartalmazza:

2. pont: Minden olyan betegnél, aki POTABA-GLENWOOD®-ot szed, májfunkció-vizsgálatokat kell rendszeresen, legalább havonta egyszer végezni. Ha a májfunkciós értékek emelkednek, a POTABA-GLENWOOD® szedését azonnal abba kell hagyni.

4. pont: Allergiás kiütés, ízületi fájdalom / izomfájdalom, májenzimek szintjének emelkedése akár a sárgaságig, amit valószínűleg túlérzékenységi reakció okoz)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. október CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020.11.29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021.01.20.