

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (Periodic Safety Update Report, PSUR) per potassio para-aminobenzoato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

DRESS

Sono stati segnalati due report ben documentati dalla letteratura sull'uso di Potaba. Questi due report dalla letteratura includono in entrambi i casi una stretta relazione temporale e un de-challenge positivo.

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.

Il primo caso descrive un uomo di 73 anni che ha sviluppato un'eruzione cutanea generalizzata con eosinofilia e transaminasi epatiche elevate a due settimane dall'inizio della terapia orale con Potaba. Sono state escluse epatiti virali, oltre che il virus di Epstein-Barr e il citomegalovirus. Secondo gli autori, erano soddisfatti i tre criteri principali della DRESS in base al RegiSCAR. Inoltre, il risultato della biopsia cutanea ha mostrato un'immagine compatibile con una reazione da farmaci. Dopo la sospensione di Potaba e l'avvio dei corticosteroidi la reazione cutanea si è risolta rapidamente e gli enzimi epatici sono tornati alla normalità 10 settimane dopo la comparsa dell'esantema.

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

Il secondo caso descrive un uomo di 45 anni con anamnesi irrilevante, che non assumeva farmaci e non riferiva allergie. A sei settimane dall'inizio di Potaba, ha sviluppato febbre e un'eruzione cutanea generalizzata, pruriginosa, morbilliforme che si è diffusa gradualmente ricoprendo il tronco e gli arti superiori. Presentava anche linfadenopatia cervicale e sintomatologia da itterizia e i test di laboratorio erano significativi per eosinofilia periferica e danno del fegato. Sono state escluse epatiti virali, oltre che il virus di Epstein-Barr e il citomegalovirus. Secondo il parere degli autori, sulla base dei criteri RegiSCAR (Tabella 2) e considerando l'anamnesi del paziente è stata formulata la diagnosi di reazione da ipersensibilità indotta da farmaci con coinvolgimento viscerale ed è stata attribuita a Potaba.

Dopo la sospensione di POTABA e la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi, il paziente ha risposto prontamente al trattamento e i sintomi hanno iniziato a migliorare entro 5 giorni di assunzione dei corticosteroidi. Le transaminasi sono tornate a livelli normali al giorno 18. Quattro settimane dopo l'interruzione di POTABA il paziente si era completamente ristabilito.

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) dai due report dalla letteratura che includono entrambi una stretta relazione temporale e un de-challenge positivo, il Lead Member State ritiene che una relazione causale tra Potaba e DRESS sia quantomeno una possibilità ragionevole. Il Lead Member State ha concluso che le informazioni sul medicinale per i prodotti che contengono potassio para-aminobenzoato devono essere modificate di conseguenza.

Reazione da ipersensibilità inclusiva di epatite immunoallergica

Il titolare dell'AIC ha presentato una breve valutazione di 35 casi correlati a ipersensibilità (34 uomini, 1 donna). Il titolare dell'AIC ha ritenuto validi tutti i 35 casi e possibile la causalità, vista la relazione farmacologica e temporale in tutti i casi:

“In termini di verosimiglianza, il caso emerso in letteratura DE-CHEPLA-C20131483 sembra il più convincente. Oltre a un de-challenge e un re-challenge entrambi positivi, gli autori hanno riferito anche risultati positivi ai test per l'allergia, nonché una biopsia cutanea istologicamente compatibile con esantema acuto ed eczema da contatto. La comparsa dei sintomi per il re-challenge (eruzione eritematosa, disseminata) è avvenuta dopo 3 giorni, anziché dopo le 4 settimane dell'episodio iniziale

(eruzione cutanea generalizzata), indicando una sensibilizzazione immunologica. Inoltre, in base al decorso riferito degli eventi, il trattamento con metilprednisolone, un corticosteroide con forti proprietà immunosoppressive e antinfiammatorie dopo il secondo episodio, sembra essere stato efficace. Questo costituisce un'ulteriore conferma che la causa delle reazioni riferite sia una reazione da ipersensibilità mediata immunologicamente. Tra i casi valutati come seri, il caso DE-CHEPLA-C20131519 (riferito da un medico) ha un livello simile di verosimiglianza, con de-challenge e re-challenge ripetutamente positivi e il trattamento con antistaminici e corticosteroidi che, secondo quanto riferito, ha condotto alla risoluzione. Nel caso DE-CHEPLA-C20181765 (riferito da un consumatore) è stato segnalato lo stesso sintomo (orticaria) per 3 episodi distinti di assunzione di POTABA-GLENWOOD®. Negli ultimi due episodi la connessione temporale tra l'inizio della terapia e la comparsa dei sintomi è risultata molto stretta (2 giorni) rispetto all'episodio iniziale (6 settimane), indicando una sensibilizzazione immunologica simile a quella del caso DE-CHEPLA-C20131483. In sintesi, questa revisione cumulativa indica che esiste un numero considerevole di report di casi con una relazione verosimile tra somministrazione di POTABA-GLENWOOD® e reazioni correlate a ipersensibilità, con il 43% dei casi che riferiscono un de-challenge positivo, un re-challenge positivo e/o un test per le allergie positivo come ulteriore conferma di causalità.”

Per quanto riguarda le reazioni epatobiliari, complessivamente 16 di quei casi correlati a ipersensibilità comprendevano anche una segnalazione di coinvolgimento epatico, con incremento degli enzimi epatici di diverso tipo riferito in 10 casi, epatite in 3 casi e lesione del fegato, traumatismo epatocellulare o patologia epatica in 3 casi. In 8 casi si è verificata una sovrapposizione tra diverse forme di eruzione cutanea e coinvolgimento epatico. Reazioni correlate al fegato sono state riferite anche in 2 casi su 3 di orticaria e in 2 casi su 3 di dermatite allergica. Nel complesso, 12 casi su 24 di eruzione cutanea/orticaria/dermatite allergica sono stati accompagnati da una segnalazione di coinvolgimento epatico. Sulla base delle reazioni riferite nei dati cumulativi esaminati, in 8 casi su 9 (89%) l'eruzione cutanea/orticaria/dermatite allergica con febbre concomitante è stata accompagnata da coinvolgimento epatico, mentre reazioni epatiche sono state riferite solamente in 4 casi su 15 (27%) di eruzione cutanea/orticaria/dermatite allergica senza febbre concomitante. Nei casi di eruzione cutanea/orticaria/dermatite allergica la febbre è di gran lunga il più frequente segno rilevabile esternamente che suggerisca un'epatite immunoallergica, diversamente da nausea, itterizia o stanchezza che sono stati riferiti meno di frequente. Inoltre, tra le segnalazioni di reazione da ipersensibilità accompagnata da questi sintomi, tutte tranne una includevano anche la febbre come reazione. Dunque, la comparsa combinata di eruzione cutanea/orticaria/dermatite allergica e febbre sembra essere fortemente indicativa di epatite immunoallergica indotta da farmaci, differenziando questa condizione dai disturbi cutanei correlati a ipersensibilità senza coinvolgimento epatico. In questi 8 casi di eruzione cutanea/orticaria/dermatite allergica con febbre e coinvolgimento epatico, è stato riferito un tempo tra l'inizio del trattamento con POTABA-GLENWOOD® e la comparsa delle reazioni fino a 1 mese in 2 casi, fino a due mesi in 4 casi, fino a tre mesi in 1 caso, mentre in 1 caso non è stato riferito. Secondo LiverTox, un tempo alla comparsa inferiore a 8 settimane è un criterio per definire l'epatite immunoallergica indotta da farmaci. Il fatto che 6 dei 7 casi che hanno riferito il tempo alla comparsa soddisfino questo criterio conferma ulteriormente l'ipotesi che la presenza di eruzione cutanea/orticaria/dermatite allergica con febbre concomitante indichi probabilmente epatite immunoallergica indotta da farmaci.

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di reazione da ipersensibilità inclusiva di epatite immunoallergica dalla letteratura e dalle segnalazioni post-marketing con una stretta relazione temporale e un de-challenge/re-challenge positivo, il Lead Member State ritiene che una relazione causale tra POTABA-GLENWOOD® e reazioni da ipersensibilità inclusive di epatite immunoallergica sia quantomeno una possibilità ragionevole. Il Lead Member State ha concluso che le informazioni sul medicinale per i prodotti che contengono potassio para-aminobenzoato devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su potassio para-aminobenzoato il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> potassio para-aminobenzoato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti potassio para-aminobenzoato fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Sono raccomandate le seguenti modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali che contengono il principio attivo potassio para-aminobenzoato (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~). Le modifiche si basano sulle informazioni sul medicinale in tedesco. Per una migliore descrizione del paragrafo 4.4 si devono aggiungere anche le intestazioni:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4:

Reazioni da ipersensibilità

Il potassio para-aminobenzoato deve essere immediatamente interrotto se si presentano reazioni allergiche **si sviluppano segni o sintomi di reazioni da ipersensibilità (inclusi, a titolo esemplificativo, grave eruzione cutanea o eruzione cutanea accompagnata da enzimi epatici aumentati, febbre, malessere generale, stanchezza, dolore muscolare, vescicole, lesioni orali, edema ed eosinofilia)** e non deve essere ripreso.

Reazioni avverse cutanee gravi

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs, Severe cutaneous adverse reactions) che si manifestano come reazioni da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e che possono essere potenzialmente fatali o fatali, sono state segnalate in associazione al trattamento con potassio para-aminobenzoato. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e sottoposti a un rigoroso monitoraggio alla ricerca di lesioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi che suggeriscono questa reazione si deve immediatamente sospendere la somministrazione di potassio para-aminobenzoato. Se con l'uso di potassio para-aminobenzoato il paziente ha sviluppato DRESS, il trattamento con potassio para-aminobenzoato non deve mai essere riavviato in questo paziente.

Assunzione di cibo

Proseguire l'assunzione nonostante il vomito o un'insufficiente assunzione di cibo può portare all'ipoglicemia. Ciò è particolarmente importante in presenza di diabete mellito.

Malattia renale

Una ridotta funzionalità renale si associa al rischio di iperkaliemia. Quindi il **potassio para-aminobenzoato** deve essere usato con cautela nei casi di funzione renale compromessa e di altre condizioni che sono spesso associate a iperkaliemia.

Funzione epatica

In tutti i pazienti che assumono **potassio para-aminobenzoato** spesso (almeno 4 volte alla settimana) si devono eseguire test di funzionalità epatica (transaminasi, gamma-GT, FA, LDH, bilirubina). Se i test di funzionalità epatica sono elevati, si deve interrompere immediatamente il **potassio para-aminobenzoato**.

Paragrafo 4.8

Sintesi del profilo di sicurezza:

La reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) è stata segnalata in associazione al trattamento con potassio para-aminobenzoato.

Tabella delle ADR

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: eruzione cutanea (esantema, eczema, dermatite, **orticaria**), prurito

Non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Disturbi del sistema immunitario

Non nota:

reazioni da ipersensibilità, inclusa l'epatite immunoallergica (caratterizzata da febbre, eruzione cutanea, edema, artralgia/mialgia, enzimi epatici elevati) (vedere paragrafo 4.4)

Foglio illustrativo

Sezione 2

NON PRENDA POTABA-GLENWOOD®:

- **Se ha mai sviluppato una grave eruzione cutanea o esfoliazione della cute, vesciche e/o ulcere in bocca dopo avere assunto POTABA-GLENWOOD®.**

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere POTABA-GLENWOOD®.

È necessaria una particolare cautela,

...

- **se nota sintomi correlati a queste reazioni cutanee serie descritte al paragrafo 4, interrompa l'uso di POTABA-GLENWOOD® e consulti immediatamente un medico.**

Sezione 4

Interrompa l'uso di POTABA-GLENWOOD® e consulti immediatamente un medico se nota qualcuno dei seguenti sintomi:

- **Eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici; sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità ai farmaci).**
- **Reazioni allergiche, inclusi grave eruzione cutanea o eruzione cutanea accompagnata da innalzamento degli enzimi epatici, febbre, malessere generale, stanchezza, dolore muscolare, vesciche, lesioni orali, rigonfiamento della pelle.**

Non comuni:

Eruzione cutanea (inclusi eruzione cutanea diffusa, eczema, infiammazione della pelle, brividi), prurito

Non nota:

Sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità ai farmaci

(Già incluso nel foglio illustrativo:

Sezione 2: *In tutti i pazienti che assumono POTABA-GLENWOOD® si devono eseguire periodicamente test di funzionalità epatica, almeno una volta al mese. Se si verifica l'innalzamento dei test di funzionalità epatica si deve interrompere immediatamente POTABA-GLENWOOD®.*

Sezione 4: *Eruzione cutanea allergica, dolore articolare/muscolare, innalzamento degli enzimi epatici fino all'ittero, probabilmente causati da una reazione di ipersensibilità)*

ALLEGATO III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di 10/2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29/11/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	20/01/2021