

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących paraaminobenzoetanu potasu, wnioski naukowe są następujące:

Zespół DRESS

W piśmiennictwie zgłoszono dwa dobrze udokumentowane przypadki dotyczące użycia produktu leczniczego Potaba. W obu tych opisanych w literaturze przypadkach występuje bliski związek czasowy i pozytywny skutek odstawienia leku.

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.

Pierwszy przypadek opisuje 73-letniego mężczyznę, u którego wystąpiła uogólniona wysypka z eozynofilią i zwiększoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych dwa tygodnie po rozpoczęciu doustnego leczenia produktem Potaba. Wykluczono, aby przyczyną było wirusowe zapalenie wątroby czy zakażenie wirusem Epsteina-Barr i wirusem cytomegalii. Według autorów trzy główne kryteria zespołu DRESS, zgodnie z RegiSCAR, zostały spełnione. Ponadto wynik biopsji skóry wykazał obraz zgodny z wysypką polekową. Po odstawieniu produktu leczniczego Potaba i rozpoczęciu podawania kortykosteroidów reakcja skórna szybko ustąpiła, a aktywności enzymów wątrobowych powróciły do normy po 10 tygodniach od wystąpienia wysypki.

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

Drugi przypadek opisuje 45-letniego mężczyznę, z nieistotnym wywiadem medycznym, który nie przyjmował żadnych leków i nie zgłaszał żadnych uczuleń. Sześć tygodni po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego Potaba wystąpiła u niego gorączka i uogólniona wysypka odropodobna ze świądem, stopniowo poszerzająca się na tułów i kończyny górne. Wystąpiło u niego również powiększenie węzłów chłonnych szyi i objawy żółtaczki, a wyniki badań laboratoryjnych były znaczące dla obwodowej eozynofilii i uszkodzenia wątroby. Wykluczono, aby przyczyną było wirusowe zapalenie wątroby czy zakażenie wirusem Epsteina-Barr i wirusem cytomegalii. Zdaniem autorów, w oparciu o kryteria RegiSCAR (Tabela 2) i biorąc pod uwagę wywiad medyczny pacjenta, rozpoznano wywołaną przez lek reakcję nadwrażliwości z zajęciem narządów wewnętrznych i przypisano ją produktowi leczniczemu Potaba.

Po odstawieniu produktu POTABA i podaniu dużych dawek kortykosteroidów, nastąpiła szybka odpowiedź na leczenie. Objawy u pacjenta zaczęły ustępować w ciągu 5 dni od rozpoczęcia podawania kortykosteroidów. Aktywności aminotransferaz powróciły do normy w 18. dniu. Całkowita poprawa nastąpiła u pacjenta po czterech tygodniach po odstawieniu produktu POTABA.

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące ryzyka wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS), pochodzące z dwóch przypadków opisanych w piśmiennictwie, w tym zarówno bliski związek czasowy, jak i pozytywny skutek odstawienia leku, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem produktu Potaba a zespołem DRESS stanowi co najmniej uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających paraaminobenzoetan potasu należy odpowiednio zmienić.

Reakcja nadwrażliwości, w tym zapalenie wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym

Podmiot odpowiedzialny przedstawił krótką ocenę 35 przypadków związanych z nadwrażliwością (34 mężczyźni, 1 kobieta). Podmiot odpowiedzialny uznał, że wszystkie z 35 przypadków są ważne, a ze względu na związek farmakologiczny i czasowy we wszystkich przypadkach, związek przyczynowy jest możliwy:

„W zakresie prawdopodobieństwa sprawa DE-CHEPLA-C20131483 (przypadek podany w piśmiennictwie) wydaje się być najbardziej przekonująca. Oprócz pozytywnego skutku odstawienia leku i nawrotu objawów po wznowieniu jego podawania, autorzy zgłosili również dodatnie wyniki

testów alergicznych, a także biopsji skóry, której wynik histologicznie odpowiadał ostrej osutce i wypryskowi kontaktowemu. Ponowne wystąpienie objawu po wznowieniu podawania leku (rozsiana wysypka rumieniowata) po 3 dniach, w porównaniu do 4 tygodni w przypadku pierwszego epizodu (uogólniona wysypka), świadczyło o immunologicznym podłożu uczulenia. Ponadto, na podstawie opisanego przebiegu zdarzeń wydaje się, że leczenie po drugim epizodzie, z zastosowaniem metyloprednizolonu, kortykosteroidów o silnych właściwościach immunosupresyjnych i przeciwzapalnych, było skuteczne. To dodatkowo potwierdza, że przyczyną zgłaszanych objawów była reakcja nadwrażliwości przebiegająca za pośrednictwem układu odpornościowego. Wśród przypadków ocenionych jako poważne, przypadek DE-CHEPLA-C20131519 (zgłoszony przez lekarza) ma podobny poziom prawdopodobieństwa, z powtarzającym się pozytywnym skutkiem odstawienia leku i nawrotu objawów po wznowieniu jego podawania, jak również leczeniem przeciwhistaminowym i kortykosteroidami jako prowadzącym do ustąpienia objawów. W przypadku DE-CHEPLA-C20181765 (zgłoszonym przez konsumenta) ten sam objaw (pokrzywka) zgłoszono w przypadku 3 oddzielnych epizodów przyjmowania produktu POTABA-GLENWOOD®. W dwóch ostatnich epizodach stwierdzono bardzo bliski związek czasowy (2 dni) między rozpoczęciem terapii a wystąpieniem objawów, w porównaniu z pierwszym epizodem (6 tygodni), co świadczy o uczuleniu o podłożu immunologicznym, podobnie jak w przypadku DE-CHEPLA-C20131483. Podsumowując, ten zbiorczy przegląd wskazuje na znaczną liczbę zgłoszeń przypadków o prawdopodobnym związku między podaniem produktu leczniczego POTABA-GLENWOOD® a wystąpieniem reakcji związanych z nadwrażliwością, z czego w 43 % przypadków występuje pozytywny skutek odstawienia leku, nawrót objawów po wznowieniu jego podawania i (lub) dodatni wynik testów alergicznych, co stanowi dodatkowe potwierdzenie związku przyczynowego.”

W odniesieniu do reakcji dotyczących wątroby i dróg żółciowych, łącznie w 16 z tych przypadków związanych z nadwrażliwością zgłaszano również objawy wątrobowe, przy czym w 10 przypadkach zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych o różnych specyfikacjach, w 3 przypadkach zgłaszano zapalenie wątroby i w 3 przypadkach zgłaszano uszkodzenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby lub zaburzenia czynności wątroby. W 8 przypadkach różne postaci wysypki i zaburzenia wątroby nakładały się na siebie. Reakcje związane z wątrobą odnotowano również w 2 z 3 przypadków pokrzywki oraz w 2 z 3 przypadków uczuleniowego zapalenia skóry. Łącznie w 12 z 24 przypadków wysypki, pokrzywki lub uczuleniowego zapalenia skóry zgłaszano zaburzenia wątroby. Na podstawie zgłoszonych reakcji w badanych danych zbiorczych stwierdzono, że w 8 z 9 przypadków (89%) razem z wysypką, pokrzywką lub uczuleniowym zapaleniem skóry z jednoczesną gorączką występowały reakcje wątroby, natomiast reakcje wątroby zgłaszano jedynie w 4 z 15 przypadków (27%) wysypki, pokrzywki lub uczuleniowego zapalenia skóry bez jednoczesnej gorączki. Gorączka jest zdecydowanie najczęstszym zewnętrznym wykrywalnym objawem świadczącym o zapaleniu wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym, występującym w przebiegu wysypki, pokrzywki lub uczuleniowego zapalenia skóry, w przeciwieństwie do nudności, żółtaczki lub zmęczenia, które zgłaszano rzadziej. Ponadto, z wyjątkiem jednego przypadku, we wszystkich zgłoszeniach reakcji nadwrażliwości, w przebiegu których występowały te objawy, dodatkowo wymieniano gorączkę jako reakcję. W związku z tym pojawienie się wysypki, pokrzywki lub uczuleniowego zapalenia skóry w połączeniu z gorączką wydaje się być wysoce prawdopodobnym wskaźnikiem wywołanego przez lek zapalenia wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym, odróżniając go od zmian skórnych o podłożu nadwrażliwości przebiegających bez zaburzeń wątroby. W tych 8 przypadkach wysypki, pokrzywki lub uczuleniowego zapalenia skóry, przebiegających z gorączką i zaburzeniami wątroby, zgłaszano, że czas między rozpoczęciem leczenia produktem POTABA-GLENWOOD® a wystąpieniem reakcji wynosił miesiąc w 2 przypadkach, dwa miesiące w 4 przypadkach i trzy miesiące w 1 przypadku, a nie zgłoszono go w 1 przypadku. Czas do wystąpienia objawów krótszy niż 8 tygodni jest podawany przez LiverTox jako jedno z kryteriów definicji wywołanego przez lek zapalenia wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym. Fakt, że 6 z 7 tych przypadków, w których podano czas do wystąpienia objawów, spełnia to kryterium, dodatkowo potwierdza zasadność założenia, że wystąpienie wysypki, pokrzywki lub uczuleniowego zapalenia skóry z jednoczesną gorączką prawdopodobnie wskazuje na wywołane przez lek zapalenie wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym.

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym zapalenia wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym, pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu, ze ścisłym związkiem czasowym oraz pozytywnym skutkiem odstawienia leku i nawrotem objawów po wznowieniu jego podawania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem produktu leczniczego POTABA-GLENWOOD® i reakcjami nadwrażliwości, w tym zapaleniem wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym, jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne dotyczące produktów zawierających paraaminobenzoetan potasu należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących paraaminobenzoetanu potasu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) paraaminobenzoetan potasu pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające paraaminobenzoetan potasu są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zalecane są następujące zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną paraaminobenzoetan potasu (nowy tekst **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~). Zmiany są oparte na niemieckich drukach informacyjnych. W celu lepszego przeglądu punktu 4.4 należy również dodać nagłówki.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Reakcje nadwrażliwości

Należy natychmiast przerwać podawanie paraaminobenzoetanu potasu, jeśli wystąpią reakcje uczuleniowe **wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji nadwrażliwości (obejmujące m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, gorączka, ogólnym złym samopoczuciem, zmęczeniem, bólem mięśni, pęcherzami, zmianami w jamie ustnej, obrzękiem i eozynofilią)** i nigdy więcej go nie podawać.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

W związku z leczeniem paraaminobenzoetanem potasu notowano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR) objawiające się wysypką polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), mogące zagrażać życiu lub powodować zgon. Zalecając pacjentowi leczenie należy poinformować go o możliwych przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz ściśle kontrolować, czy nie występują u niego reakcje skórne. Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy świadczące o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast przerwać podawanie paraaminobenzoetanu potasu. Jeśli po przyjęciu paraaminobenzoetanu potasu u pacjenta wystąpił zespół DRESS, nigdy nie należy wznawiać u tego pacjenta leczenia paraaminobenzoetanem potasu.

Przyjmowanie posiłków

Kontynuowanie przyjmowania, pomimo wymiotów lub niewystarczającego przyjmowania posiłków, może prowadzić do hipoglikemii. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z cukrzycą.

Choroby nerek

Zmniejszenie czynności nerek jest związane z ryzykiem hiperkaliemii. **W związku z tym paraaminobenzoetan potasu** należy stosować z ostrożnością u pacjentów z osłabioną czynnością nerek lub z innymi schorzeniami, które często są związane z hiperkaliemią.

Czynność wątroby

U każdego z pacjentów przyjmujących **paraaminobenzoetan potasu** często (co najmniej co 4 tygodnie) należy przeprowadzić badania czynności wątroby (aminotransferazy, gamma-GT, AP, LDH, bilirubina). Jeżeli wyniki badań czynności wątroby są zwiększone, **należy niezwłocznie przerwać stosowanie para-aminobenzoetanu potasu.**

Punkt 4.8

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

W związku z leczeniem paraaminobenzoetanem potasu notowano występowanie wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbędnie często: wysypka skórna (osutka, wyprysk, zapalenie skóry, **pokrzywka**), świąd

Częstość nieznana: wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana:

reakcje nadwrażliwości, w tym zapalenie wątroby o podłożu odpornościowo-uczuleniowym [charakteryzujące się gorączką, wysypką, obrzękiem, bólem stawów i (lub) mięśni, zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych] (patrz punkt 4.4)

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

NIE przyjmować leku POTABA-GLENWOOD®:

- **Jeśli po przyjęciu leku POTABA-GLENWOOD® u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku POTABA-GLENWOOD® należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy zachować szczególną ostrożność,

...

- **Jeśli pacjent zauważy jakiekolwiek objawy związane z ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4, należy przerwać stosowanie leku POTABA-GLENWOOD® i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

Punkt 4

Należy przerwać stosowanie leku POTABA-GLENWOOD® i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów:

- **rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi: zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek);**
- **reakcje uczuleniowe, w tym ciężka wysypka lub wysypka ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, gorączka, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, ból mięśni, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, obrzęk skóry.**

Niezbyt często

Wysypka skórna (w tym rozległa wysypka, wyprysk, zapalenie skóry, dreszcze), swędzenie

Częstość nieznana

Zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek

(Już zawarte w ulotce dla pacjenta:

Punkt 2: *U każdego z pacjentów przyjmujących lek POTABA-GLENWOOD® próby wątrobowe należy wykonywać regularnie, co najmniej raz w miesiącu. Jeśli wystąpi podwyższenie wartości prób wątrobowych, należy natychmiast odstawić lek POTABA-GLENWOOD®.*

Punkt 4: *Wysypka skórna o podłożu uczuleniowym, ból stawów (mięśni), zwiększenie czynności enzymów wątrobowych lub żółtaczką, prawdopodobnie spowodowana reakcją nadwrażliwości)*

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	29. listopada 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	20. stycznia 2021 r.