

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para para-aminobenzoato de potássio, as conclusões científicas são as seguintes:

Síndrome de DRESS

Foram notificados dois relatos de literatura bem documentados com a utilização de Potaba. Estes dois relatos de literatura incluem uma estreita relação temporal e uma suspensão do fármaco positiva em ambos os 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.

O primeiro caso descreve um homem de 73 anos que desenvolveu uma erupção cutânea generalizada com eosinofilia e transaminases hepáticas elevadas duas semanas após ter iniciado a terapia oral com Potaba. Foram excluídas as hepatites virais, bem como o vírus Epstein-Barr e o citomegalovírus. De acordo com os autores, foram cumpridos os três principais critérios de síndrome de DRESS de acordo com RegiSCAR. Além disso, o resultado da biópsia da pele mostrou uma imagem consistente com uma reação medicamentosa. Após a suspensão da administração de Potaba e o início de corticosteroides, a reação cutânea diminuiu rapidamente e as enzimas hepáticas passaram ao normal 10 semanas após o início do 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

O segundo caso descreve um homem de 45 anos de idade com um historial clínico pouco marcante, que não estava a tomar qualquer medicação e não reportou quaisquer alergias. Seis semanas após o início de Potaba, desenvolveu febre e uma erupção cutânea generalizada, prurido e erupção morbilliforme que gradualmente se difundiu, cobrindo o tronco e os membros superiores. Também sofreu de linfadenopatia cervical e sintomas de icterícia e os seus resultados laboratoriais foram significativos para eosinofilia periférica e danos no fígado. Foram excluídas as hepatites virais, bem como o vírus Epstein-Barr e o citomegalovírus. Segundo os autores, com base nos critérios RegiSCAR (Tabela 2), e tendo em consideração a história médica do doente, foi feito o diagnóstico de reação de hipersensibilidade induzida pelo fármaco com envolvimento visceral e atribuída a Potaba. Após a suspensão da administração de POTABA e da administração de corticosteroides de dose elevada, o doente respondeu prontamente ao tratamento e os seus sintomas começaram a melhorar no prazo de 5 dias após o início da administração dos corticosteroides. As transaminases regressaram aos níveis normais no 18.º dia. Quatro semanas após a suspensão da administração de POTABA, ele tinha recuperado completamente.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) dos dois relatos da literatura, incluindo tanto uma relação temporal próxima como uma suspensão do fármaco positiva, o Estado-Membro Líder considera que uma relação causal entre Potaba e DRESS é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro Líder concluiu que o Resumo das Características do Medicamento de medicamentos contendo aminobenzoato de potássio deve ser alterada em conformidade.

Reação de hipersensibilidade incluindo hepatite imunoalérgica

O titular da AIM apresentou uma breve avaliação de 35 casos relacionados com hipersensibilidade (34 masculinos; 1 feminino). Todos os 35 casos foram avaliados pelo titular da AIM como sendo válidos, e a causalidade como sendo possivelmente devida à relação farmacológica e temporal em todos os casos:

“Em termos de plausibilidade, o caso DE-CHEPLA-C20131483 (um caso de literatura) parece ser o mais convincente. Para além de uma suspensão do fármaco positiva e de uma reexposição positiva, os autores também relataram resultados positivos para testes de alergia, bem como uma biópsia histológica da pele compatível com exantema agudo e eczema de contacto. O início dos sintomas na reexposição (erupção cutânea disseminada, eritematosa) ocorreu após 3 dias em comparação com 4

semanas no episódio inicial (erupção cutânea generalizada), sugerindo sensibilização imunológica. Além disso, o tratamento após o segundo episódio com metilprednisolona, um corticosteroide com propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias potentes, parece ter sido eficaz com base no curso relatado dos acontecimentos. Isto apoia ainda mais uma reação de hipersensibilidade imunologicamente mediada como causa das reações relatadas. Entre os casos avaliados como graves, o caso DE-CHEPLA-C20131519 (relatado por um médico) tem um nível semelhante de plausibilidade, com repetidas suspensão do fármaco e re-exposição positivas, bem como tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides relatados como levando à recuperação. No caso DE-CHEPLA-C20181765 (relatado por um consumidor), o mesmo sintoma (erupção cutânea, urticária) foi relatado para 3 episódios separados de toma de POTABA-GLENWOOD®. Os dois últimos episódios tiveram uma ligação temporal muito próxima (2 dias) entre o início da terapia e o início dos sintomas em comparação com o episódio inicial (6 semanas), sugerindo uma sensibilização imunológica semelhante ao caso DE- CHEPLA-C20131483.

Em resumo, esta revisão cumulativa indica que existe um número significativo de relatos de casos com uma relação plausível entre a administração de POTABA-GLENWOOD® e reações relacionadas com a hipersensibilidade, com 43% dos casos relatando uma suspensão do fármaco positiva, uma re-exposição positiva e/ou um teste de alergia positivo como apoio adicional à causalidade.”

Em relação às reações hepatobiliares, um total de 16 desses casos relacionados com hipersensibilidade também incluía um relatório de envolvimento hepático, com 10 casos de notificação de um aumento de enzimas hepáticas de várias especificações, 3 casos de notificação de hepatite, e 3 casos de notificação de fígado danificado, lesão traumática hepatocelular ou doença do fígado. Houve uma sobreposição entre várias formas de erupção cutânea e envolvimento hepático em 8 casos. Foram também notificadas reações hepáticas em 2 de 3 casos de urticária e em 2 de 3 casos de dermatite alérgica. No total, 12/24 casos de erupções cutâneas/urticária/dermatite alérgica foram acompanhados de um relatório de envolvimento hepático. Com base nas reações notificadas nos dados cumulativos examinados, as erupções cutâneas/urticária/dermatite alérgica com febre concomitante foram acompanhadas de envolvimento hepático em 8 de 9 casos (89 %) enquanto as reações hepáticas foram notificadas em apenas 4 de 15 casos (27 %) de erupção cutânea/ urticária/dermatite alérgica sem febre concomitante. A febre é, de longe, o sinal externo mais frequente sugestivo de hepatite imunoalérgica em casos de erupção cutânea/ urticária/dermatite alérgica, em contraste com náuseas, icterícia ou fadiga que foram notificadas com menos frequência. Além disso, todas as notificações de uma reação de hipersensibilidade acompanhada por estes sintomas incluíam adicionalmente febre como reação. Assim, o aparecimento combinado de erupção cutânea/ urticária/ dermatite alérgica e febre parece ser altamente indicativo de hepatite imunoalérgica induzida por fármacos, diferenciando este quadro clínico de quadros clínicos cutâneos relacionados com hipersensibilidade sem envolvimento hepático. Nesses 8 casos de erupção cutânea/urticária/dermatite alérgica acompanhada de febre e envolvimento hepático, o tempo entre o início do tratamento com POTABA-GLENWOOD® e o início das reações foi notificado como até 1 mês em 2 casos, até 2 meses em 4 casos, até 3 meses em 1 caso e não foi relatado em 1 caso. O LiverTox estipula um tempo de início inferior a 8 semanas como critério para a definição de hepatite imunoalérgica induzida por fármacos. O facto de 6 dos 7 casos com tempo para o início da doença notificado cumprirem este critério apoia ainda mais a suposição de que a ocorrência de erupção cutânea/ urticária/dermatite alérgica com febre concomitante indica provavelmente hepatite imunoalérgica induzida por fármacos.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de reação de hipersensibilidade, incluindo hepatite imunoalérgica, da literatura e relatórios pós-comercialização com uma relação temporal estreita e uma suspensão do fármaco/re-exposição positiva, o Estado-Membro Líder considera que uma relação causal entre POTABA-GLENWOOD® e reações de hipersensibilidade, incluindo hepatite imunoalérgica, é pelo menos uma possibilidade razoável. O Estado-Líder concluiu que o Resumo das Características do Medicamento de medicamentos contendo aminobenzoato de potássio deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas o para-aminobenzoato de potássio, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) para-aminobenzoato de potássio se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm para-aminobenzoato de potássio estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

São recomendadas as seguintes alterações ao Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos contendo a substância ativa para-aminobenzoato (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~). As alterações baseiam-se no Resumo das Características do Medicamento alemão. Para uma melhor compreensão da secção 4.4, devem ser também adicionados os títulos:

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

Reações de hipersensibilidade

O para-aminobenzoato de potássio deve ser imediatamente descontinuado caso ocorram reações alérgicas se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não se limitando a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada pelo enzimas hepáticas elevadas, febre, mal-estar geral, fadiga, dor muscular, bolhas, lesões orais, edema e eosinofilia) e a sua administração não deve ser reiniciada.

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves - (Severe cutaneous adverse reactions - SCAR) manifestadas como reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), que podem ser fatais ou potencialmente fatais, foram notificadas em associação com o tratamento com para-aminobenzoato de potássio. Na altura da prescrição, os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas e a vigiar cuidadosamente as reações cutâneas.

Caso apareçam sinais e sintomas sugestivos desta reação, a administração de para-aminobenzoato de potássio deve ser imediatamente suspensa.

Caso o doente tenha desenvolvido síndrome de DRESS com a utilização de para-aminobenzoato de potássio, o tratamento com para-aminobenzoato de potássio não pode ser retomado neste doente em qualquer altura.

Administração com alimentos

A ingestão contínua apesar de vómitos ou ingestão insuficiente de alimentos pode levar a hipoglicemia. Isto é particularmente importante na presença de diabetes mellitus.

Doença renal

A redução da função renal está associada ao risco de hipercaliemia. Assim, o **para-aminobenzoato de potássio** deve ser utilizado com precaução nos casos de função renal diminuída e outros quadros clínicos que estão frequentemente associados a hipercaliemia.

Função hepática

Em todos os doentes a tomar **para-aminobenzoato de potássio**, têm de ser realizadas análises à função hepática (transaminases, gama-GT, AP, LDH, bilirrubina) com frequência (pelo menos a cada 4 semanas). Se os resultados da análise da função hepática forem elevados, o **para-aminobenzoato de potássio** tem de ser imediatamente descontinuado.

Secção 4.8

Resumo do perfil de segurança:

A reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS) foi relatada em associação com o tratamento com para-aminobenzoato de potássio.

Tabela de RAM

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Pouco frequentes: erupção cutânea (exantema, eczema, dermatite, **urticária**), prurido

Desconhecido: Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS)

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido:

reações de hipersensibilidade, incluindo hepatite imunoalérgica (caracterizada por febre, erupção cutânea, edema, artralgia/mialgia, enzimas hepáticas elevadas) (ver secção 4.4)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 2

NÃO TOME POTABA-GLENWOOD®:

- **Se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca depois de tomar POTABA-GLENWOOD®.**

Avisos e precauções:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar POTABA-GLENWOOD®.

São necessárias precauções especiais,

...

- **se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves descritas na secção 4, pare de usar POTABA-GLENWOOD® e procure imediatamente aconselhamento médico.**

Secção 4

Deixe de usar POTABA-GLENWOOD® e procure imediatamente aconselhamento médico se verificar qualquer um dos seguintes sintomas:

- **Erupção generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos; síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos).**
- **Reações alérgicas, incluindo erupções ou erupções cutâneas graves acompanhadas de enzimas hepáticas elevadas, febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares, bolhas, lesões orais, inchaço da pele.**

Pouco frequentes:

Erupção cutânea (incluindo erupções cutâneas disseminadas, inflamação da pele, arrepios), comichão

Desconhecido:

Síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos

(Já incluído no Folheto Informativo:

Secção 2: *Todos os doentes a tomar POTABA-GLENWOOD® têm de realizar regularmente análises à função hepática (do fígado), pelo menos mensalmente. Se houver elevação dos resultados das análises de função hepática POTABA-GLENWOOD® tem de ser imediatamente interrompido.*

Secção 4: *Erupção cutânea alérgica, dores nas articulações/músculos, elevação das enzimas hepáticas até à icterícia, provavelmente causada por uma reação de hipersensibilidade)*

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de 10/2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	29/11/2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	20/01/2021