

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru paraaminobenzoat de potasiu, concluziile științifice sunt următoarele:

RMESS

Au fost consemnate două raportări bine documentate în literatura de specialitate, la utilizarea Potaba. Aceste două raportări din literatura de specialitate includ o relație temporală apropiată și un rezultat pozitiv la retragerea tratamentului, în ambele cazuri.

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.

Primul caz descrie un bărbat cu vârsta de 73 ani care a dezvoltat o erupție cutanată generalizată cu eozinofilie și valori crescute ale transaminazelor hepatice la două săptămâni după începerea tratamentului oral cu Potaba. Hepatitele virale au fost excluse, ca și virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul. Conform autorilor, cele trei criterii ale RMESS conform RegiSCAR au fost îndeplinite. În plus, rezultatul biopsiei cutanate a evidențiat o imagine concordantă cu o reacție medicamentoasă. După retragerea administrării Potaba și inițierea administrării de corticosteroizi, reacția cutanată s-a remis rapid și enzimele hepatice au revenit la valorile normale la 10 săptămâni după debutul exantemului.

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

Cel de al doilea caz descrie un bărbat cu vârsta de 45 ani cu antecedente medicale neremarcabile, care nu utiliza nicio medicație și nu a raportat alergii. La șase săptămâni după inițierea administrării Potaba, a dezvoltat febră și o erupție cutanată morbiliformă, generalizată, însoțită de prurit, care a devenit progresiv difuză, acoperind trunchiul și extremitățile superioare ale pacientului. Pacientul a suferit de asemenea de limfadenopatie cervicală și de simptome de icter, iar analizele sale de laborator au fost semnificative pentru eozinofilie periferică și afectare hepatică. Hepatitele virale au fost excluse, ca și virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul. Conform autorilor, pe baza criteriilor RegiSCAR (Tabelul 2) și luând în considerare antecedentele medicale ale pacientului, a fost emis diagnosticul de reacție de hipersensibilitate indusă medicamentos cu diseminare viscerală, care a fost atribuit Potaba. După retragerea administrării POTABA administrarea de corticosteroizi în doză mare, pacientul a răspuns prompt la abordarea terapeutică și simptomele lui au început să se amelioreze în interval de 5 zile sub tratament cu corticosteroizi. Transaminazele acestuia au revenit la valori normale în ziua 18. La patru săptămâni după încetarea administrării POTABA, pacientul se recuperase complet.

Având în vedere datele disponibile privind riscul de reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) provenite din cele două raportări din literatura de specialitate, inclusiv o relație temporală apropiată și un rezultat pozitiv la retragerea tratamentului, Statul Membru responsabil consideră că o relație cauzală între Potaba și RMESS constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul Membru responsabil a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin substanța activă paraaminobenzoat de potasiu trebuie modificate în consecință.

Reacție de hipersensibilitate incluzând hepatită imunoalergică

DAPP a prezentat o scurtă evaluare a 35 cazuri legate de hipersensibilitate (34 bărbați; 1 femeie). Toate cele 35 cazuri au fost evaluate de către DAPP ca fiind valide, iar cauzalitatea a fost evaluată ca fiind posibilă, pe seama relației farmacologice și temporale în toate cazurile:

„În ceea ce privește plauzibilitatea, cazul DE-CHEPLA-C20131483 (un caz din literatura de specialitate) pare a fi cel mai convingător. În plus față de rezultatul pozitiv la retragerea tratamentului și rezultatul pozitiv la reluarea tratamentului, autorii au raportat, de asemenea, rezultate pozitive la testele alergologice, precum și biopsia cutanată compatibilă histologic cu exantem acut și eczemă de contact. Debutul simptomelor în cazul relucrării tratamentului (erupție

cutanată eritematoasă diseminată) a survenit după 3 zile, comparativ cu 4 săptămâni în cazul episodului inițial (erupție cutanată generalizată), ceea ce sugerează sensibilizare imunologică. Mai mult, tratamentul în urma celui de al doilea episod, cu metilprednisolon, un corticosteroid cu proprietăți imunosupresoare și antiinflamatorii puternice, pare să fi fost eficace pe baza cursului raportat al evenimentelor. Acest aspect susține suplimentar o reacție de hipersensibilitate mediată imunologic drept cauză a reacțiilor adverse raportate. În rândul cazurilor evaluate ca fiind grave, cazul DE-CHEPLA-C20131519 (reportat de un medic) prezintă un nivel similar de plauzibilitate, cu rezultat pozitiv repetat la retragerea și reluarea tratamentului, precum și la tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi, raportat a fi determinat recuperarea. În cazul DE-CHEPLA-C20181765 (reportat de un consumator), același simptom (urticarie) a fost raportat pentru 3 episoade separate de utilizare a POTABA-GLENWOOD®. Ultimele două episoade au avut o conexiune temporală (2 zile) între începerea terapiei și debutul simptomelor, comparativ cu episodul inițial (6 săptămâni), ceea ce sugerează sensibilizare imunologică, similar cazului DE-CHEPLA-C20131483.

Rezumativ, această analiză cumulativă indică faptul că există un număr semnificativ de raportări de caz, cu o relație plauzibilă între administrarea de POTABA-GLENWOOD® și reacțiile legate de hipersensibilitate, în 43 % din cazuri fiind raportat rezultat pozitiv la retragerea tratamentului, rezultat pozitiv la reluarea tratamentului și/sau un test alergologic pozitiv, pentru a susține suplimentar cauzalitatea.”

Cu privire la reacțiile hepatobiliare, în total 16 dintre aceste cazuri legate de hipersensibilitate au cuprins, de asemenea, o raportare de diseminare hepatică, cu 10 cazuri în care s-au raportat valori crescute ale enzimelor hepatice cu diverse specificații, 3 cazuri în care s-a raportat hepatită și 3 cazuri în care s-au raportat leziune hepatică, leziune hepatocelulară sau tulburare hepatică. A existat o suprapunere între diverse forme de erupție cutanată și diseminare hepatică în 8 cazuri. Reacțiile asociate ficatului au fost de asemenea raportate în 2 din 3 cazuri de urticarie și în 2 din 3 cazuri de dermatită alergică. În general, 12/24 cazuri de erupție cutanată/ urticarie/ dermatită alergică au fost însoțite de o raportare de diseminare hepatică. Pe baza reacțiilor raportate în datele cumulative examinate, erupția cutanată/ urticaria/ dermatita alergică cu febră concomitentă a fost însoțită de diseminare hepatică în 8 din 9 cazuri (89 %), în timp ce reacțiile hepatice au fost raportate doar în 4 din 15 cazuri (27 %) de erupție cutanată/ urticarie/ dermatită alergică fără febră concomitentă. Febra este de departe cel mai frecvent semn decelabil extern, sugestiv pentru hepatită imunoalergică în cazurile de erupție cutanată/ urticarie/ dermatită alergică, spre deosebire de greață, icter sau fatigabilitate, care au fost raportate cu frecvență mai redusă. Mai mult, toate raportările cu excepția uneia privind reacția de hipersensibilitate însoțită de aceste simptome au inclus suplimentar febra printre reacții. Astfel, apariția combinată a erupției cutanate/ urticariei/ dermatitei alergice și febrei pare a fi un indicator puternic al hepatitei imunoalergice induse medicamentos, ceea ce diferențiază această afecțiune de afecțiunile cutanate legate de hipersensibilitate fără diseminare hepatică. În aceste 8 cazuri de erupție cutanată/ urticarie/ dermatită alergică însoțite de febră și diseminare hepatică, timpul de la începerea tratamentului cu POTABA-GLENWOOD® și debutul reacțiilor a fost raportat ca fiind de până la o lună în 2 cazuri, până la două luni în 4 cazuri, până la trei luni în 1 caz și nu a fost raportat în 1 caz. Un timp până la debut de sub 8 săptămâni este specificat de LiverTox drept unul dintre criteriile pentru definirea hepatitei imunoalergice induse medicamentos. Faptul că 6 din cele 7 cazuri în care s-a raportat timpul până la debut îndeplinesc acest criteriu susține suplimentar concluzia că apariția erupției cutanate/ urticariei/ dermatitei alergice cu febră concomitentă indică probabil hepatită imunoalergică indusă medicamentos.

Având în vedere datele disponibile privind riscul de reacție de hipersensibilitate incluzând hepatită imunoalergică provenite din raportările din literatura de specialitate și după punerea pe piață, cu relație temporală apropiată și un rezultat pozitiv la retragerea/reluarea tratamentului, Statul Membru responsabil consideră că o relație cauzală între POTABA-GLENWOOD® și reacțiile de hipersensibilitate incluzând hepatită imunoalergică constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul Membru responsabil a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin substanța activă paraaminobenzoat de potasiu trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru paraaminobenzoat de potasiu, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin paraaminobenzoat de potasiu este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin paraaminobenzoat de potasiu sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Se recomandă următoarele modificări la informațiile referitoare la medicamentele care conțin substanța activă paraaminobenzoat de potasiu (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~). Modificările se bazează pe informațiile referitoare la medicament în limba germană. Pentru o prezentare mai bună a paragrafului 4.4, trebuie adăugate de asemenea titluri:

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Reacții de hipersensibilitate

Administrarea **paraaminobenzoatului de potasiu** trebuie încetată imediat în cazul apariției de reacții alergice **semne sau simptome de hipersensibilitate (inclusiv, dar fără limitare, erupție cutanată severă sau erupție cutanată însoțită de valori crescute ale enzimelor hepatice, febră, stare generală de rău, fatigabilitate, durere musculară, vezicule, leziuni orale, edem și eozinofilie)** și nu trebuie reinițată.

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (RACS) cum este reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS), care pot fi cu risc letal sau letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu paraaminobenzoat de potasiu. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați îndeaproape pentru decelarea reacțiilor cutanate.

Dacă apar semne și simptome sugestive ale acestei reacții, administrarea paraaminobenzoatului de potasiu trebuie retrasă imediat.

Dacă pacientul a dezvoltat RMESS la utilizarea paraaminobenzoatului de potasiu, tratamentul cu paraaminobenzoat de potasiu nu trebuie reinițat la acest pacient în niciun moment.

Aport alimentar

Aportul continuu în ciuda apariției vărsăturilor sau aportul alimentar insuficient pot duce la hipoglicemie. Acest aspect este deosebit de important în prezența diabetului zaharat.

Afecțiuni renale

Funcția renală redusă este asociată cu riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, **paraaminobenzoatul de potasiu** trebuie utilizat cu precauție în cazurile de funcție renală insuficientă și alte afecțiuni care sunt deseori asociate cu hiperkaliemia.

Funcția hepatică

La toți pacienții care utilizează **paraaminobenzoat de potasiu** frecvent (cel puțin de 4 ori pe săptămână), trebuie efectuate testele funcționale hepatice (transaminaze, gama-GT, AP, LDH, bilirubină). În caz de rezultate crescute la testele funcționale hepatice, administrarea **paraaminobenzoatului de potasiu** trebuie încetată imediat.

Pct. 4.8

Rezumatul profilului de siguranță:

Reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) a fost raportată în asociere cu tratamentul cu paraaminobenzoat de potasiu.

Tabelul reacțiilor adverse la medicament

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Mai puțin frecvente: erupție cutanată (exantem, eczemă, dermatită, **urticarie**), prurit

Cu frecvență necunoscută: Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută:

reacții de hipersensibilitate, inclusiv hepatită imunoalergică (caracterizată prin febră, erupție cutanată, edem, artralgie/mialgie, valori crescute ale enzimelor hepatice) (vezi pct. 4.4)

Prospect

Pct. 2

NU LUAȚI POTABA-GLENWOOD®:

- **Dacă ați dezvoltat vreodată o reacție severă la nivelul pielii sau descumarea pielii, apariție de vezicule la nivelul pielii și/sau afte la nivelul gurii după ce ați luat POTABA-GLENWOOD®.**

Atenționări și precauții:

Înainte să luați POTABA-GLENWOOD®, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Sunt necesare precauții speciale,

...

- **Dacă observați oricare dintre următoarele simptome legate de aceste reacții grave la nivelul pielii descrise la pct. 4, încetați să utilizați POTABA-GLENWOOD® și solicitați imediat asistență medicală.**

Pct. 4

Încetați să utilizați POTABA-GLENWOOD® și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- **Erupție pe piele extinsă, temperatură corporală crescută și ganglioni limfatici măriți (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice; sindrom RMES sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).**
- **Reacții alergice, inclusiv erupție severă pe piele sau erupție pe piele însoțită de valori crescute ale enzimelor hepatice, febră, stare generală de rău, oboseală, durere musculară, vezicule, leziuni orale, umflarea pielii.**

Mai puțin frecvente:

Erupție pe piele (inclusiv erupție extinsă la nivelul pielii, eczemă, inflamație a pielii, frisoane), mâncărimi

Cu frecvență necunoscută:

Sindrom RMES sau sindrom de hipersensibilitate la medicament

(Deja incluse în prospect:

Pct. 2: *La toți pacienții care utilizează POTABA-GLENWOOD®, testele funcționale hepatice trebuie efectuate periodic, cu frecvență cel puțin lunară. Dacă apar rezultate crescute la testele funcționale hepatice, administrarea POTABA-GLENWOOD® trebuie oprită imediat.*

Pct. 4: *Reacție alergică la nivelul pielii, dureri articulare/musculare, creșterea valorilor enzimelor hepatice până la icter, probabil cauzată de o reacție de hipersensibilitate)*

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din 10/2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	29.11.2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	20.01.2021