

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο (Potaba), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σύνδρομο DRESS (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα)

Συντάχθηκαν δύο καλά τεκμηριωμένες αναφορές βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση του Potaba. Αυτές οι δύο αναφορές βιβλιογραφίας περιλαμβάνουν μια στενή χρονική σχέση και υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου και στις δύο περιπτώσεις.

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.

Η πρώτη περίπτωση περιγράφει ένα άντρα 73 ετών, ο οποίος εμφάνισε γενικευμένο εξάνθημα με ηωσινοφιλία και αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, δύο εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας με από του στόματος Potaba. Αποκλείστηκαν οι ιογενείς ηπατίτιδες, όπως και ο ιός Epstein-Barr και ο κυτταρομεγαλοϊός. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, εκπληρώθηκαν και τα τρία βασικά κριτήρια για DRESS, σύμφωνα με την κλίμακα RegiSCAR. Επιπλέον, το αποτέλεσμα από τη βιοψία δέρματος εμφάνισε μια εικόνα που συνάδει με αντίδραση στο φάρμακο. Μετά από απόσυρση του Potaba και έναρξη χορήγησης κορτικοστεροειδών, η δερματική αντίδραση υποχώρησε γρήγορα και τα ηπατικά ένζυμα επέστρεψαν σε φυσιολογικά επίπεδα 10 εβδομάδες μετά την εκδήλωση του εξανθήματος.

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

Η δεύτερη περίπτωση περιγράφει έναν άντρα 45 ετών χωρίς ιατρικό ιστορικό, ο οποίος δεν έπαιρνε καμία φαρμακευτική αγωγή και δεν είχε αναφέρει κάποια αλλεργία. Έξι εβδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησης Potaba ανέβασε πυρετό και εμφάνισε γενικευμένο κνησμό, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το οποίο εξαπλώθηκε σταδιακά και έφτασε να καλύπτει τον κορμό και τα άνω άκρα. Επίσης εμφάνισε αυχενική λεμφαδενοπάθεια και συμπτώματα ίκτερου, ενώ οι εργαστηριακοί έλεγχοι κατέδειξαν σημαντική περιφερική ηωσινοφιλία και ηπατική βλάβη. Αποκλείστηκαν οι ιογενείς ηπατίτιδες, όπως και ο ιός Epstein-Barr και ο κυτταρομεγαλοϊός. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, βάσει των κριτηρίων της κλίμακας RegiSCAR (Πίνακας 2) και λαμβάνοντας υπόψη το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, διαγνώστηκε προκαλούμενη από φάρμακο αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία αποδόθηκε στο Potaba.

Μετά από απόσυρση του POTABA και υψηλή δόση κορτικοστεροειδών, ο ασθενής ανταποκρίθηκε αμέσως σ' αυτόν τον τρόπο διαχείρισης και τα συμπτώματα άρχισαν να υποχωρούν μέσα σε πέντε ημέρες χορήγησης κορτικοστεροειδών. Οι τρανσαμινάσες του επέστρεψαν σε φυσιολογικά επίπεδα τη 18η ημέρα. Τέσσερις εβδομάδες μετά από τη διακοπή του POTABA είχε αναρρώσει πλήρως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τις δύο αναφορές βιβλιογραφίας, σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα (DRESS), όπως και της στενής χρονικής σχέσης και της υποχώρησης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου, το επικεφαλής κράτος μέλος κρίνει ότι είναι, τουλάχιστον, ευλόγως πιθανή η ύπαρξη μιας αιτιώδους σχέσης ανάμεσα σε Potaba και DRESS. Το επικεφαλής κράτος μέλος κατέληξε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο θα πρέπει να τροποποιηθούν αντιστοίχως.

Αντίδραση υπερευαισθησίας με ανοσοαλλεργική ηπατίτιδα

Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας παρουσίασε μια σύντομη αξιολόγηση 35 περιπτώσεων που σχετίζονται με υπερευαισθησία (34 άντρες, 1 γυναίκα). Και οι 35 περιπτώσεις εκτιμήθηκαν από τον κάτοχο αδείας κυκλοφορίας ως έγκυρες και η αιτιότητα με πιθανή φαρμακολογική και χρονική σχέση σε όλες τις περιπτώσεις ήταν:

«Όσον αφορά την εγκυρότητα, η περίπτωση DE-CHEPLA-C20131483 (βιβλιογραφική περίπτωση) δείχνει να είναι η πιο πειστική. Εκτός από μια υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή του

φαρμάκου και επανεμφάνισή τους μετά από επαναχορήγηση του φαρμάκου, οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης θετικά αποτελέσματα από μια δοκιμή αλλεργίας, όπως και μια βιοψία δέρματος ιστολογικά συμβατή με οξύ εξάνθημα και έκζεμα επαφής. Η εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την επαναχορήγηση του φαρμάκου (διάχυτο ερυθριματώδες εξάνθημα) προέκυψε μετά από τρεις ημέρες, σε σχέση με το χρονικό διάστημα των τεσσάρων εβδομάδων που είχε μεσολαβήσει για το αρχικό επεισόδιο (γενικευμένο εξάνθημα), γεγονός που υποδεικνύει ανοσολογική ευαισθητοποίηση. Επιπροσθέτως, η θεραπεία μετά το δεύτερο επεισόδιο με μεθυλπρεδνιζολόνη, ένα κορτικοστεροειδές με ισχυρή ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδη δράση, αποδείχθηκε αποτελεσματική, σύμφωνα με το πώς εξελίχθηκε η κατάσταση. Αυτό υποστηρίζει περαιτέρω ότι αιτία για τις αναφερθείσες αντιδράσεις ήταν μια ανοσολογικά μεσολαβούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας. Από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές, η περίπτωση DE-CHEPLA- C20131519 (αναφέρθηκε από γιατρό) έχει παρόμοιο επίπεδο εγκυρότητας, με επαναλαμβανόμενη υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή του φαρμάκου και επανεμφάνισή τους μετά από επαναχορήγηση του φαρμάκου, καθώς επίσης αναφέρθηκε ότι η θεραπεία με αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή οδήγησε σε ανάρρωση. Στην περίπτωση DE-CHEPLA-C20181765 (αναφέρθηκε από καταναλωτή), αναφέρθηκε το ίδιο σύμπτωμα (κνίδωση) σε τρία διαφορετικά επεισόδια μετά από λήψη POTABA-GLENWOOD®. Τα τελευταία δύο επεισόδια είχαν μια πολύ στενή χρονική σχέση (δύο ημέρες) ανάμεσα στην έναρξη της θεραπείας και την εμφάνιση των συμπτωμάτων, σε σύγκριση με το αρχικό επεισόδιο (έξι εβδομάδες), γεγονός που υποδεικνύει μια ανοσολογική ευαισθητοποίηση παρόμοια με αυτή της περίπτωσης DE- CHEPLA- C20131483. Συνοψίζοντας, αυτή η συγκεντρωτική αναθεώρηση καταδεικνύει ότι υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός αναφορών περιστατικών με έγκυρη ύπαρξη σχέσης ανάμεσα στη χορήγηση POTABA-GLENWOOD® και αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερευαισθησία, όπου στο 43 % των περιπτώσεων αναφέρεται υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή του φαρμάκου και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από επαναχορήγηση του φαρμάκου ή/και θετική δοκιμή αλλεργίας ως πρόσθετη ένδειξη της αιτιότητας».

Όσον αφορά τις ηπατοχολικές αντιδράσεις, συνολικά 16 από αυτές τις περιπτώσεις που σχετίζονται με υπερευαισθησία συμπεριελάμβαναν επίσης μια αναφορά για εμπλοκή του ήπατος, εκ των οποίων 10 περιπτώσεις ανέφεραν αυξημένα ηπατικά ένζυμα διαφόρων προδιαγραφών, τρεις ανέφεραν ηπατίτιδα και τρεις ανέφεραν ηπατική βλάβη, ηπατοκυτταρική βλάβη ή ηπατική διαταραχή. Σε οκτώ περιπτώσεις υπήρξε ταυτόχρονη εμφάνιση διαφόρων μορφών εξανθήματος και ηπατικής εμπλοκής. Σε δύο από τις τρεις περιπτώσεις κνίδωσης και σε δύο από τις τρεις περιπτώσεις αλλεργικής δερματίτιδας, αναφέρθηκαν αντιδράσεις που σχετίζονταν με το ήπαρ. Συνολικά, οι 12 από τις 24 περιπτώσεις εξανθήματος/κνίδωσης/αλλεργικής δερματίτιδας συνοδεύονταν από αναφορές για ηπατική εμπλοκή. Με βάση τις αναφερθείσες αντιδράσεις στα συγκεντρωτικά δεδομένα που εξετάστηκαν, οκτώ από εννιά περιπτώσεις (89 %) εξανθήματος/κνίδωσης/αλλεργικής δερματίτιδας με πυρετό συνοδευόντουσαν από ηπατική εμπλοκή, ενώ ηπατικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν μόνο σε τέσσερις από 15 περιπτώσεις (27 %) εξανθήματος/κνίδωσης/αλλεργικής δερματίτιδας χωρίς πυρετό. Ο πυρετός είναι μακράν το πιο συχνό, εξωτερικά ανιχνεύσιμο σημείο, και αποτελεί ένδειξη για ανοσοαλλεργική ηπατίτιδα σε περιπτώσεις εξανθήματος/κνίδωσης/αλλεργικής δερματίτιδας, σε αντίθεση με τη ναυτία, τον ίκτερο ή την κόπωση, τα οποία αναφέρονται λιγότερο συχνά. Επιπροσθέτως, μία μόνο από τις αναφορές για αντίδραση υπερευαισθησίας, σε συνδυασμό με αυτά τα συμπτώματα, συμπεριελάμβανε τον πυρετό ως αντίδραση. Συνεπώς, η εμφάνιση εξανθήματος/κνίδωσης/αλλεργικής δερματίτιδας σε συνδυασμό με πυρετό φαίνεται πως αποτελεί έντονη ένδειξη για ύπαρξη προκαλούμενης από φάρμακο ανοσοαλλεργικής ηπατίτιδας, διαφοροποιώντας αυτήν την κατάσταση από δερματικές καταστάσεις που σχετίζονται με υπερευαισθησία χωρίς ηπατική εμπλοκή. Σε αυτές τις οκτώ περιπτώσεις εξανθήματος/κνίδωσης/αλλεργικής δερματίτιδας σε συνδυασμό με πυρετό και ηπατική εμπλοκή, το χρονικό διάστημα που αναφέρθηκε, από την έναρξη της θεραπείας με POTABA-GLENWOOD® μέχρι την εμφάνιση των αντιδράσεων, ήταν έως και ένας μήνας σε δύο περιπτώσεις, έως και δύο μήνες σε τέσσερις περιπτώσεις, έως και τρεις μήνες σε μία περίπτωση και δεν αναφέρθηκε σε μία περίπτωση. Το LiverTox ορίζει ως κριτήριο για τον προσδιορισμό της προκαλούμενης από φάρμακο ανοσοαλλεργικής ηπατίτιδας, ένα χρονικό διάστημα μικρότερο των οκτώ εβδομάδων μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Το γεγονός ότι το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων, σε έξι από τις επτά αυτές περιπτώσεις, πληροί αυτό το κριτήριο, στηρίζει περαιτέρω την υπόθεση ότι τα περιστατικά εξανθήματος/κνίδωσης/αλλεργικής δερματίτιδας

σε συνδυασμό με πυρετό πιθανότατα υποδεικνύουν την ύπαρξη προκαλούμενης από φάρμακο ανοσοαλλεργικής ηπατίτιδας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο αντίδρασης υπερευαισθησίας με ανοσοαλλεργική ηπατίτιδα, τόσο από τη βιβλιογραφία όσο και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά για στενή χρονική σχέση και υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή του φαρμάκου και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από επαναχορήγηση του φαρμάκου, το επικεφαλής κράτος μέλος κρίνει ότι είναι, τουλάχιστον, ευλόγως πιθανή η ύπαρξη μιας αιτιώδους σχέσης ανάμεσα στο POTABA-GLENWOOD® και σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας με ανοσοαλλεργική ηπατίτιδα. Το επικεφαλής κράτος μέλος κατέληξε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο θα πρέπει να τροποποιηθούν αντιστοίχως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα Β

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τη δραστική ουσία παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο (το νέο κείμενο υποδηλώνεται **υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα**, ενώ το διαγραμμένο κείμενο υποδηλώνεται με **διαγράμμιση**): Οι αλλαγές βασίζονται στις πληροφορίες προϊόντος στα γερμανικά. Για καλύτερη επισκόπηση της παραγράφου 4.4, θα πρέπει επίσης να προστεθούν επικεφαλίδες:

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο πρέπει να διακόπτεται αμέσως, αν προκύψουν αλλεργικές αντιδράσεις εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας (όπως, μεταξύ άλλων, σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πυρετό, γενική αδιαθεσία, κόπωση, μυϊκό πόνο, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, οίδημα και ηωσινοφιλία) και δεν πρέπει να επαναχορηγείται.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε σχέση με θεραπεία με παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο, έχουν αναφερθεί βαριές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), οι οποίες εκδηλώνονται ως αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), και μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Κατά τη συνταγογράφηση του φαρμάκου, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που να υποδεικνύουν την εμφάνιση μιας τέτοιας αντίδρασης, θα πρέπει το παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο να αποσυρθεί αμέσως. Αν ο ασθενής έχει εμφανίσει σύνδρομο DRESS λόγω χρήσης παρα-αμινοβενζοϊκού καλίου, δεν θα πρέπει να του χορηγηθεί ποτέ ξανά θεραπεία με παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο.

Πρόσληψη τροφής

Η συνεχόμενη πρόσληψη τροφής, παρά την πρόκληση εμετού, ή η ανεπαρκής πρόσληψη τροφής, μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία. Αυτό είναι ιδιαίτερος σημαντικό, αν ο ασθενής πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη.

Νεφρική νόσος

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία σχετίζεται με κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Συνεπώς, η χρήση **παρα-αμινοβενζοϊκού καλίου** θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, όπως και σε άλλες καταστάσεις που συχνά σχετίζονται με υπερκαλιαιμία.

Ηπατική λειτουργία

Πρέπει να πραγματοποιούνται συχνά εξετάσεις (τουλάχιστον τέσσερις την εβδομάδα) για την ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση, γαλακτική αφυδρογονάση, χολερυθρίνη) σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν **παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο**. Αν οι τιμές των ηπατικών εξετάσεων είναι ανεβασμένες, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η λήψη **παρα-αμινοβενζοϊκού καλίου**.

Παράγραφος 4.8

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:

Έχει αναφερθεί αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε σχέση με θεραπεία με παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Μη συχνές: δερματικό εξάνθημα (ερύθημα, έκζεμα, δερματίτιδα, **κνίδωση**), κνησμός

Άγνωστες: Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Άγνωστες:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως ανοσοαλλεργική ηπατίτιδα (που χαρακτηρίζεται από πυρετό, εξάνθημα, οίδημα, αρθραλγία/μυαλγία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) (βλ. παράγραφο 4.4)

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2

MHN ΠΑΡΕΤΕ το POTABA-GLENWOOD®:

- **Αν έχετε εμφανίσει σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση, φλύκταινες ή/και στοματικά έλκη μετά τη λήψη POTABA-GLENWOOD®.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

Μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, πριν πάρετε POTABA-GLENWOOD®.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή

...

- **Αν προσέξετε τυχόν συμπτώματα που να σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες περιγράφονται στην παράγραφο 4, σταματήστε να χρησιμοποιείτε το POTABA-GLENWOOD® και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.**

Παράγραφος 4

Σταματήστε να παίρνετε POTABA-GLENWOOD® και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, αν προσέξετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- **Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, γνωστή ως σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).**
- **Αλλεργικές αντιδράσεις, όπως και σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πυρετό, γενική αδιαθεσία, κόπωση, μυϊκό πόνο, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, δερματικό οίδημα.**

Όχι συχνές:

Δερματικό εξάνθημα (όπως και εκτεταμένο εξάνθημα, έκζεμα, δερματική φλεγμονή, ρίγος), φαγούρα

Άγνωστες:

Σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο

(Περιλαμβάνονται ήδη στο φύλλο οδηγιών χρήσης:

Παράγραφος 2: Πρέπει να πραγματοποιούνται συχνά εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία, τουλάχιστον μία φορά τον μήνα, σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν POTABA-GLENWOOD®. Αν προκύψουν ανεβασμένες τιμές από τις ηπατικές εξετάσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η χρήση του POTABA-GLENWOOD®.

Παράγραφος 4: Αλλεργικό δερματικό εξάνθημα, πόνος στις αρθρώσεις/μυϊκός πόνος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε σημείο εμφάνισης ίκτερου, τα οποία οφείλονται πιθανόν σε αντίδραση υπερευαισθησίας)

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο του 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	29/11/2020
Εφαρμογή της γνώμης <input type="checkbox"/> από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	20/01/2021