

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za kalijev paraaminobenzoat, znanstveni zaključci su sljedeći:

DRESS

U literaturi su objavljena dva dobro dokumentirana članka povezana s primjenom lijeka Potaba. U oba članka u literaturi opisana je uska vremenska povezanost i pozitivan *dechallenge* (povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka).

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

U prvom slučaju opisan je muškarac u dobi od 73 godine u kojeg se razvio generalizirani osip uz eozinofiliju i povišene jetrene transaminaze dva tjedna nakon početka peroralne primjene lijeka Potaba. Isključeni su virusni hepatitisi, kao i infekcija Epstein-Barrovim virusom i citomegalovirusom. Prema autorima članka bila su ispunjena tri glavna kriterija za DRESS prema registru RegiSCAR. Nadalje, nalaz biopsije kože pokazivao je sliku koja odgovara slici reakcije na lijek. Nakon prekida primjene lijeka Potaba i uvođenja kortikosteroida, reakcija na koži brzo se povukla, a jetreni enzimi normalizirali su se 10 tjedana nakon izbijanja egzantema.

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

U drugom slučaju opisan je muškarac u dobi od 45 godina s neupadljivom anamnezom koji nije uzimao nikakve lijekove te nije prijavio nikakve alergije. Šest tjedana nakon početka primjene lijeka Potaba, razvio je vrućicu i generaliziran morbiliformni osip popraćen svrbežom koji mu je postupno difuzno prekrpio trup i gornje ekstremitete. Također mu se javila i cervikalna limfadenopatija te simptomi žutice, a nalazi laboratorijskih pretraga upućivali su na perifernu eozinofiliju i oštećenje jetre. Isključeni su virusni hepatitisi, kao i infekcija Epstein Barrovim virusom i citomegalovirusom. Autori navode da je na temelju RegiSCAR kriterija (Tablica 2) i s obzirom na bolesnikovu anamnezu, postavljena dijagnoza reakcije preosjetljivosti izazvane lijekom s visceralnom komponentom koja je pripisana lijeku Potaba. Nakon privremenog prekida primjene lijeka POTABA i uvođenja visokih doza kortikosteroida, došlo je do brzog odgovora na liječenje i simptomi su se počeli povlačiti unutar 5 dana od početka primjene kortikosteroida. Razine transaminaza normalizirale su se 18. dana. Četiri tjedna od prekida primjene lijeka POTABA bolesnik se potpuno oporavio.

U svjetlu dostupnih podataka o riziku od reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) iz dva članka u literaturi uključujući i usku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge*, vodeća država članica u postupku smatra da je uzročno posljedičnu povezanost između lijeka Potaba i sindroma DRESS barem razumna mogućnost. Vodeća država članica donijela je zaključak da je u informacije o lijekovima koji sadrže kalijev paraaminobenzoat potrebno unijeti odgovarajuće promjene.

Reakcija preosjetljivosti uključujući imunoalergijski hepatitis

Nositelj odobrenja podnio je kratku ocjenu 35 slučajeva (34 muškarca; 1 žena) povezanih s preosjetljivošću. Svih 35 slučajeva nositelj odobrenja ocijenio je valjanima, a uzročno posljedičnu povezanost mogućom zbog farmakološke i vremenske povezanost u svim slučajevima: „S obzirom na vjerojatnost, slučaj DE-CHEPLA-C20131483 (slučaj iz literature) izgleda neoboriv. Uz pozitivan *dechallenge* i pozitivan *rechallenge*, autori su prijavili i pozitivan rezultat alergološkog testiranja, kao i histološku sliku biopsata kože koji odgovaraju dijagnozi akutnog egzantema i kontaktnog ekcema. Pojava simptoma pri ponovnom uvođenju lijeka (*rechallenge*) nakon 3 dana u usporedbi s 4 tjedna prilikom početne epizode (generalizirani osip) upućuje na imunosnu senzibilizaciju. Nadalje, prema prijavljenom tijeku događaja, liječenje druge epizode metilprednizolonom, kortikosteroidom s jakim imunosupresivnim i protuupalnim svojstvima, pokazalo se učinkovitim. I to podupire tezu o imunosno posredovanoj reakciji preosjetljivosti kao uzroku prijavljenih reakcija. Od slučajeva prijavljenih kao ozbiljni, slučaj DE-CHEPLA- C20131519 (koji je

prijavio liječnik) imao je sličnu razinu vjerojatnosti, uz ponovljen pozitivan dechallenge i pozitivan rechallenge te liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima koje je dovelo do oporavka. U slučaju DE-CHEPLA-C20181765 (koji je prijavio korisnik) isti je simptom (urtikarija) prijavljen u 3 odvojene epizode uzimanja lijeka POTABA-GLENWOOD®. U zadnje dvije epizode nastup simptoma bio je vrlo usko vremenski povezan (2 dana) s početkom uzimanja terapije u usporedbi s početnom epizodom (6 tjedana), što upućuje na imunosnu senzibilizaciju sličnu onoj u slučaju DE-CHEPLA-C20131483. Ukratko, ovaj kumulativni pregled ukazuje na značajan broj prijavljenih slučajeva s plauzibilnom povezanošću primjene lijeka POTABA-GLENWOOD® i reakcija povezanih s preosjetljivošću, uz 43 % slučajeva za koje je prijavljen pozitivan dechallenge, pozitivan rechallenge i/ili pozitivan nalaz alergološkog testiranja kao dodatna potvrda uzročno posljedične povezanosti. “

S obzirom na hepatobilijarne reakcije, ukupno je u 16 od tih slučajeva povezanih s preosjetljivošću prijavljena i zahvaćenost jetre, i to s 10 slučajeva prijave porasta jetrenih enzima različitih specifikacija, 3 slučaja prijave hepatitisa i 3 slučaja prijave oštećenja jetre, hepatocelularnog oštećenja ili poremećaja jetre. U 8 slučajeva došlo je do preklapanja različitih oblika osipa i zahvaćenosti jetre. Reakcije povezane s jetrom također su prijavljene u 2 od 3 slučaja urtikarije i 2 od 3 slučaja alergijskog dermatitisa. Ukupno je 12/24 slučaja osipa / urtikarije / alergijskog dermatitisa bilo popraćeno prijavom zahvaćenosti jetre. Na temelju prijavljenih reakcija u pregledanim kumulativnim podacima, osip / urtikarija / alergijski dermatitis s istodobnom vrućicom bili su popraćeni zahvaćenošću jetre u 8 od 9 slučajeva (89 %), dok su reakcije jetre prijavljene u samo 4 od 15 slučajeva (27 %) osipa / urtikarije / alergijskog dermatitisa bez istodobne vrućice. Vrućica je daleko najčešći izvana uočljiv znak koji upućuje na imunoalergijski hepatitis u slučaju osipa / urtikarije / alergijskog dermatitisa, za razliku od mučnine, žutice ili umora koji su rjeđe prijavljeni. Osim toga, svi osim jednog prijavljenog slučaja reakcije preosjetljivosti popraćenog tim simptomima dodatno su uključivali vrućicu kao reakciju. Stoga kombinirana pojava osipa / urtikarije / alergijskog dermatitisa i vrućice s velikom vjerojatnošću upućuje na imunoalergijski hepatitis izazvan lijekom, razlikujući to stanje od kožnih reakcija povezanih s preosjetljivošću bez zahvaćenosti jetre.

Od tih 8 slučajeva osipa / urtikarije / alergijskog dermatitisa popraćenih vrućicom i zahvaćenošću jetre, razdoblje od početka liječenja lijekom POTABA-GLENWOOD® do pojave reakcija trajalo je do mjesec dana u 2 slučaja, do 2 mjeseca u 4 slučaja, do 3 mjeseca u jednom slučaju, a u 1 slučaju nije prijavljeno. Prema internetskoj stranici LiverTox, razdoblje do pojave reakcije kraće od 8 tjedana jedan je od kriterija u definiciji imunoalergijskog hepatitisa izazvanog lijekom. Činjenica da 6 od 7 slučajeva za koje je prijavljeno razdoblje do pojave reakcije ispunjavaju taj kriterij dodatno podupire pretpostavku da pojava osipa / urtikarije / alergijskog dermatitisa s istodobnom vrućicom upućuje na imunoalergijski hepatitis izazvan lijekom.

U svjetlu dostupnih podataka o riziku od reakcije preosjetljivosti koja uključuje imunoalergijski hepatitis iz literature i prijava nakon stavljanja lijeka u promet uz usku vremensku povezanost i pozitivan dechallenge/rechallenge, vodeća država članica u postupku smatra da postoji sumnja na uzročno-posljedičnu povezanost između lijeka POTABA-GLENWOOD® i reakcija preosjetljivosti koje uključuju imunoalergijski hepatitis. Vodeća država članica donijela je zaključak da je u informacije o lijekovima koji sadrže kalijev paraaminobenzoat potrebno unijeti odgovarajuće promjene.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kalijev paraaminobenzoat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kalijev paraaminobenzoat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo

stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže kalijev paraaminobenzoat trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Preporučuju se sljedeće promjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže kalijev paraaminobenzoat kao djelatnu tvar (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~). Promjene se temelje na njemačkim informacijama o lijeku. Za bolju preglednost odlomka 4.4 potrebno je dodati i naslove:

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Reakcije preosjetljivosti

Primjena kalijeva paraaminobenzoata mora se odmah prekinuti ako se jave alergijske reakcije se razviju znakovi ili simptomi reakcija preosjetljivosti (uključujući, između ostalog, težak osip ili osip popraćen povišenim vrijednostima jetrenih enzima, vrućicom, općom malaksalošću, umorom, bolovima u mišićima, pojavom mjehurića, oralnim lezijama, edemima i eozinofilijom) i ne smije se ponovno započinjati.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave koje se manifestiraju kao reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), a koje mogu biti životno ugrožavajuće ili smrtonosne, prijavljene su povezano s primjenom kalijeva paraaminobenzoata. Prilikom propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te ih pažljivo pratiti radi kožnih reakcija. Ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na pojavu ove reakcije, primjena kalijeva paraaminobenzoata mora se odmah prekinuti. Ako se u bolesnika tijekom primjene kalijeva paraaminobenzoata razvije DRESS, liječenje kalijevim paraaminobenzoatom u tog se bolesnika ne smije više nikada započinjati.

Unos hrane

Nastavak uzimanja unatoč povraćanju ili nedovoljnom unosu hrane može dovesti do hipoglikemije. To je osobito važno u slučaju dijabetesa melitusa.

Bubrežna bolest

Oslabljena funkcija bubrega povezana je s rizikom od hiperkalijemije. Stoga je **kalijev paraaminobenzoat** potrebno oprezno primjenjivati u slučajevima oštećenja funkcije bubrega i drugih stanja koja su često povezana s hiperkalijemijom.

Funkcija jetre

U svih se bolesnika koji **kalijev paraaminobenzoat** uzimaju često (najmanje 4 puta tjedno) moraju provoditi testovi jetrene funkcije (transaminaze, GGT, AP, LDH, bilirubin). Ako su vrijednosti u nalazima testova jetrene funkcije povišene, primjena **kalijeva paraaminobenzoata** mora se odmah prekinuti.

Dio 4.8

Sažetak sigurnosnog profila:

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) prijavljena je povezano s liječenjem kalijevim paraaminobenzoatom.

Tablica nuspojava

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Manje često: kožni osip (egzantem, ekcem, dermatitis, **urtikarija**), pruritis

Nepoznato: reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato:

reakcije preosjetljivosti, uključujući imunoalergijski hepatitis (karakteriziran vrućicom, osipom, edemom, artralgijom/mijalgijom, povišenom vrijednosti jetrenih enzima) (vidjeti dio 4.4)

Uputa o lijeku

Dio 2.

NEMOJTE UZIMATI lijek POTABA-GLENWOOD®:

- **ako Vam se ikada pojavio težak osip na koži ili ljuštenje kože, mjehurići i/ ili ranice u ustima nakon uzimanja lijeka POTABA-GLENWOOD®.**

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete POTABA-GLENWOOD®

Potreban je poseban oprez

...

- **ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4., prekinite primjenu lijeka POTABA-GLENWOOD® i odmah potražite pomoć liječnika.**

Dio 4.

Prekinite primjenu lijeka POTABA-GLENWOOD® i odmah potražite pomoć liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- **osip koji zahvaća veću površinu tijela, povišenu tjelesnu temperaturu i povećane limfne čvorove (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, sindrom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek)**
- **alergijske reakcije, uključujući težak osip ili osip popraćen povišenom vrijednosti jetrenih enzima, vrućicom, općom malaksalošću, umorom, bolom u mišićima, pojavom mjehurića, ranicama u ustima, oticanjem kože**

Manje često:

osip na koži (uključujući osip koji zahvaća veću površinu tijela, ekcem, upalu kože, zimicu), svrbež

Nepoznato:

sindrom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek

(U uputi o lijeku već je navedeno:

Dio 2: *U svih bolesnika koji uzimaju lijek POTABA-GLENWOOD® moraju se redovno provoditi testovi jetrene funkcije, najmanje jednom mjesečno. Ako se u nalazima testova jetrene funkcije pokaže porast vrijednosti, primjena lijeka POTABA-GLENWOOD® mora se odmah prekinuti.*

Dio 4: *Alergijski osip na koži, bol u zglobovima/mišićima, porast jetrenih enzima do žutice, vjerojatno uzrokovan reakcijom preosjetljivosti)*

Prilog III

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. studenog 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	20. siječnja 2021.