

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par kālija paraaminobenzoāta periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

DRESS

Saistībā ar Potaba lietošanu ziņots par diviem labi dokumentētiem gadījumiem literatūrā. Šie divi literatūrā minētie gadījumi ietver ciešu saistību laikā un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu abos gadījumos.

Ar kālija paraaminobenzoskābes (Potaba®) lietošanu saistīts DRESS sindroms

Antje Viehweg, Annette Stein, Andrea Bauer, Petra Spornraft-Ragaller, *Dermatitis*. Sep-Oct 2013;24(5):257-8. doi: 10.1097/DER.0b013e3182a5d880.

Pirmajā gadījumā aprakstīts 73 gadus vecs vīrietis, kam radusies ģeneralizēta nieze ar eozinofiliju un paaugstinātu aknu transamināžu līmeni divas nedēļas pēc Potaba iekšķīgas lietošanas uzsākšanas. Vīrushepatīti, kā arī Epšteina-Barra vīruss un citomegalovīruss tika izslēgts. Autori norāda, ka bijuši izpildīti trīs galvenie DRESS kritēriji saskaņā ar RegiSCAR. Turklāt ādas biopsijas rezultāti liecināja par ainu, kas ir raksturīga reakcijai uz zāļu lietošanu. Pēc Potaba lietošanas pārtraukšanas un kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas ādas reakcija ātri pārgāja, savukārt aknu enzīmu līmenis normalizējās 10 nedēļas pēc eksantēmas sākuma.

Kālija paraaminobenzoāta (Potaba) izraisīts DRESS sindroms. Klīniskā gadījuma apraksts

Georgiadis C., Gkekas C., Kalyvas V., Symeonidis E.N., Papadopoulos D., Malioris A., Papathanasiou M.; *HELLENIC UROLOGY VOLUME 31 | ISSUE 2*

Otrajā gadījumā aprakstīts 45 gadus vecs vīrietis ar slimības vēsturi bez īpašām atzīmēm, kurš nelietoja nekādas zāles un neziņoja ne par kādām alerģijām. Sešas nedēļas pēc Potaba lietošanas uzsākšanas viņam parādījās drudzis un ģeneralizēti, niezoši, masalām līdzīgi izsitumi, kas pakāpeniski izplatījās pa visu rumpi un augšējām ekstremitātēm. Viņam bija arī cervikāla limfadenopātija un dzeltenas simptomi, kā arī viņam veikto laboratorisko izmeklējumu rezultāti liecināja par būtisku perifēro eozinofiliju un aknu bojājumu. Vīrushepatīti, kā arī Epšteina-Barra vīruss un citomegalovīruss tika izslēgts. Autori norāda, ka, balstoties uz *RegiSCAR* kritērijiem (2. tabula) un ņemot vērā pacienta slimības vēsturi, tika diagnosticēta zāļu izraisīta paaugstinātas jutības reakcija ar viscerāliem bojājumiem, kas tika saistīta ar Potaba lietošanu.

Pēc POTABA lietošanas pārtraukšanas un lielu kortikosteroīdu devu lietošanas viņam bija vērojama tūlītēja reakcija uz ārstēšanu, un viņa simptomi sāka mazināties pēc 5 dienu ilgas kortikosteroīdu lietošanas. Transamināžu līmenis normalizējās 18. dienā. Četras nedēļas pēc POTABA lietošanas pārtraukšanas viņš bija pilnībā izvesēlojies.

Ņemot vērā no abiem literatūrā aprakstītajiem gadījumiem pieejamos datus par iespējamu reakciju uz zāļu lietošanu ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), tostarp ciešu saistību laikā un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, vadošā dalībvalsts uzskata, ka cēloniska saistība starp Potaba lietošanu un DRESS ir vismaz pamatoti iespējama. Vadošā dalībvalsts secinājusi, ka atbilstoši jāveic izmaiņas kālija paraaminobenzoātu saturošu zāļu informācijā.

Paaugstinātas jutības reakcija, tai skaitā imūnalerģisks hepatīts

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) iesniedzis īsu 35 ar paaugstinātu jutību saistītu gadījumu (34 vīrieši; 1 sieviete) vērtējumu. Ņemot vērā farmakoloģisko saistību un saistību laikā visos gadījumos, RAĪ novērtējis visus 35 gadījumus kā pamatotus un cēlonisko sakarību kā iespējamu: *“Kas attiecas uz iespējamību, vispārliedzinošākais šķiet gadījums DE-CHEPLA-C20131483 (literatūrā minēts gadījums). Papildus pozitīvai reakcijai uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un pozitīvai reakcijai uz zāļu lietošanas atsākšanu autori ziņojuši arī par pozitīviem alerģijas noteikšanas izmeklējumu rezultātiem, kā arī ādas biopsijas materiāla histoloģisko izmeklējumu rezultātiem, kas liecina par akūtu eksantēmu un kontaktekzēmu. Salīdzinot ar 4 nedēļām sākotnējās epizodes (ģeneralizētu izsitumu) gadījumā, simptomu (izkliedētu, eritematozu izsitumu) parādīšanās pēc zāļu lietošanas atsākšanas bija vērojama pēc 3 dienām, un tas liecināja par imūnoloģisku sensibilizāciju. Turklāt,*

ņemot vērā ziņoto notikumu gaitu, pēc otrās epizodes efektīva, šķiet, ir izrādījusies ārstēšana ar metilprednizolonu — kortikosteroīdu ar spēcīgi izteiktām imūnsupresīvām un pretiekaisuma īpašībām. Tas papildus liecina, ka ziņoto reakciju cēlonis ir bijusi imūnmediēta paaugstinātas jutības reakcija. No gadījumiem, kuri novērtēti kā nopietni, gadījumam DE-CHEPLA- C20131519, par kuru ziņojis ārsts, ir līdzīgs iespējamības līmenis, atkārtoti pozitīva reakcija uz lietošanas pārtraukšanu un pozitīva reakcija uz lietošanas atsākšanu, kā arī ārstēšana ar antihistamīniem un kortikosteroīdiem, kas, kā ziņots, nodrošinājusi izveseļošanos. Gadījumā DE-CHEPLA-C20181765, par kuru ziņojis patērētājs, par vienu un to pašu simptomu (nātrene) ziņots 3 atsevišķās epizodēs, kad lietotas zāles POTABA-GLENWOOD®. Salīdzinot ar sākotnējo epizodi (6 nedēļas), pēdējās divās epizodēs bijusi vērojama ļoti cieša saistība laikā (2 dienas) starp terapijas uzsākšanu un simptomu parādīšanos, kas liecina par imunoloģisku sensibilizāciju līdzīgi kā gadījumā DE- CHEPLA-C20131483. Apkopojot izklāstīto, šis kumulatīvais pārskats liecina, ka ir nozīmīgs skaits ziņojumu par gadījumiem, kuros vērojama iespējama saistība starp POTABA-GLENWOOD® lietošanu un ar paaugstinātu jutību saistītām reakcijām, 43 % gadījumu, kuros ziņots par pozitīvu reakciju uz lietošanas pārtraukšanu, pozitīvu reakciju uz lietošanas atsākšanu un/vai pozitīvs alerģijas testa rezultāts kā par cēlonisko sakarību liecinošs papildu faktors.“

Kas attiecas uz aknu un/vai žults izvades sistēmas reakcijām, kopumā 16 gadījumos no šiem ar paaugstinātu jutību saistītajiem gadījumiem ziņots arī par aknu bojājumiem, no kuriem 10 gadījumos ziņots par paaugstinātiem dažādu aknu enzīmu līmeņiem, 3 gadījumos ziņots par hepatītu un 3 gadījumos ziņots par aknu bojājumiem, hepatocelulāru bojājumu vai aknu darbības traucējumiem. 8 gadījumos bijusi vērojama sakritība starp dažādu veidu izsitumiem un aknu bojājumiem. Par ar aknām saistītām reakcijām ziņots arī 2 no 3 nātrene gadījumiem un 2 no 3 alerģiskā dermatīta gadījumiem. Par aknu bojājumiem papildus ziņots kopumā 12 no 24 izsitumu / nātrene / alerģiskā dermatīta gadījumiem. Ņemot vērā ziņotās reakcijas pārbaudītajos kumulatīvajos datos, aknu bojājumi papildus izsitumiem / nātrenei / alerģiskajam dermatītam ar vienlaicīgu drudzi konstatēti 8 no 9 gadījumiem (89 %), savukārt par aknu reakcijām ziņots tikai 4 no 15 gadījumiem (27 %), kad bijuši izsitumi / nātrene / alerģiskais dermatīts bez vienlaicīgi paaugstinātas temperatūras. Pretstatā nelabumam, dzeltei vai nogurumam, par ko ziņots retāk, biežākā ārēji konstatējamā pazīme, kas liecina par imūnalerģisku hepatītu izsitumu / nātrene / alerģiskā dermatīta gadījumos, ir drudzis. Turklāt, izņemot vienu gadījumu, drudzis kā reakcija bijis norādīts visos pārējos ziņojumos par paaugstinātas jutības reakciju, kurai papildus bijuši šie simptomi. Tādējādi izsitumi / nātrene / alerģiskais dermatīts un drudzis kombinācijā ļoti lielā mērā liecina par zāļu lietošanas izraisītu imūnalerģisku hepatītu, nošķirot šo veselības problēmu no ar paaugstinātu jutību saistītām ādas problēmām bez aknu bojājumiem.

Šajos astoņos izsitumu / nātrene / alerģiskā dermatīta gadījumos, kuros papildus bijis drudzis un aknu bojājumi, ziņotais laiks no ārstēšanas ar POTABA-GLENWOOD® uzsākšanas un reakciju parādīšanās brīdīm 2 gadījumos bijis līdz pat 1 mēnesim, 4 gadījumos — līdz diviem mēnešiem, 1 gadījumā — līdz trīs mēnešiem, bet 1 gadījumā tas ziņojumā nav bijis norādīts. Par 8 nedēļām īsāks laiks līdz parādīšanās brīdīm *LiverTox* minēts kā viens no kritērijiem, kas pārliecinoši liecina par zāļu lietošanas izraisītu imūnalerģisku hepatītu. Fakts, ka šis kritērijs ir izpildīts 6 no 7 gadījumiem, kuros norādīts laiks līdz parādīšanās brīdīm, papildus apliecina pieņēmumu, ka izsitumi / nātrene / alerģiskais dermatīts apvienojumā ar drudzi, iespējams, liecina par zāļu lietošanas izraisītu imūnalerģisku hepatītu.

Ņemot vērā datus par paaugstinātas jutības reakciju, tostarp imūnalerģisku hepatītu, kas pieejami literatūrā un pēcreģistrācijas ziņojumos, kur norādīta cieša saistība laikā un pozitīva reakcija uz lietošanas pārtraukšanu / atsākšanu, vadošā dalībvalsts uzskata, ka cēloniska saistība starp POTABA-GLENWOOD® lietošanu un paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp imūnalerģisku hepatītu, ir vismaz pamatoti iespējama. Vadošā dalībvalsts secinājusi, ka atbilstoši jāveic izmaiņas kālija paraaminobenzoātu saturošu zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kālija paraaminobenzoātu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu kālija paraaminobenzoātu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur kālija paraaminobenzoātu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Aktīvo vielu kālija paraaminobenzoātu saturošo zāļu informācijā ieteicams veikt šeit minētās izmaiņas (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**). Izmaiņu pamats ir Vācijas zāļu informācija. Lai nodrošinātu labāku pārskatāmību 4.4. apakšpunktā, jāpievieno arī virsraksti:

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Paaugstinātas jutības reakcijas

Kālija paraaminobenzoāta lietošana nekavējoties jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt, ja ~~parādās~~ **alerģiskas reakcijas rodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tostarp, bet ne tikai, smagas formas izsitumi vai izsitumi, kam papildus ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, drudzis, vispārējs vājums, nogurums, muskuļu sāpes, čulgas, bojājumi mutes dobumā, tūska un eozinofīlija).**

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar kālija paraaminobenzoāta lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamajām blakusparādībām, kas izpaužas kā zāļu izraisītas blakusparādības ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) un var apdraudēt dzīvību vai izraisīt nāvi. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāsniedz informācija par pazīmēm un simptomiem, un viņi rūpīgi jānovēro, lai savlaicīgi konstatētu ādas reakcijas.

Parādoties šādas reakcijas pazīmēm vai simptomiem, kālija paraaminobenzoāta lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ja pacientam, lietojot kālija paraaminobenzoātu, rodas DRESS, kālija paraaminobenzoāta lietošanu šim pacientam nekad vairs nedrīkst atsākt.

Uztura uzņemšana

Lietošanas turpināšana, neskatoties uz vemšanu vai nepietiekamu uztura uzņemšanu, var izraisīt hipoglikēmiju. Tas ir īpaši svarīgi cukura diabēta gadījumā.

Nieru slimība

Pavājināta nieru darbība ir saistīta ar hiperkaliēmijas risku. **Kālija paraaminobenzoāts** tādēļ uzmanīgi jālieto nieru darbības traucējumu gadījumos un citu stāvokļu gadījumos, kas bieži saistīti ar hiperkaliēmiju.

Aknu darbība

Visiem pacientiem, kas bieži lieto **kālija paraaminobenzoātu** (vismaz 4 reizes nedēļā), jāveic aknu darbības testi (transamināzes, gamma-GT, SF, LDH, bilirubīns). Ja aknu darbības testu rādītāji ir paaugstināti, **kālija paraaminobenzoāta** lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

4.8. apakšpunkts

Drošuma profila kopsavilkums

Saistībā ar kālija paraaminobenzoāta lietošanu ziņots par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Nevēlamo blakusparādību tabula

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: izsitumi uz ādas (eksantēma, ekzēma, dermatīts, **nātrene**), prurīts

Nav zināmi: zāļu lietošanas izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi:

paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp imūnalerģisks hepatīts, kam raksturīgs drudzis, izsitumi, tūska, artralģija/mialģija, paaugstināti aknu enzīmu rādītāji (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Lietošanas instrukcija

2. punkts

NELIETOJIET POTABA-GLENWOOD®,

- **ja Jums jebkad pēc POTABA-GLENWOOD® lietošanas ir bijuši smagas formas izsitumi uz ādas vai ādas lobīšanās, čulgu veidošanās un/vai jēlumi mutes dobumā.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms POTABA-GLENWOOD® lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība nepieciešama,

...

- **ja konstatējat jebkādus simptomus, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām, kuras aprakstītas 4. punktā, pārtrauciet POTABA-GLENWOOD® lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

4. punkts.

Pārtrauciet POTABA-GLENWOOD® lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja konstatējat jebkuru no šiem simptomiem:

- **plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem; DRESS sindroms vai paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms).**
- **alerģiskas reakcijas, tostarp smagas formas izsitumi vai izsitumi, kam papildus ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, drudzis, vispārējs vājums, nogurums, muskuļu sāpes, čulgas, bojājumi mutes dobumā, ādas pietūkums.**

Retāk

Izsitumi uz ādas (tostarp plaši izplatīti izsitumi, ekzēma, ādas iekaisums, drebuli), nieze

Nav zināmi

DRESS sindroms vai paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms

(Jau ietverts lietošanas instrukcijā:

2. punkts: *Visiem pacientiem, kam nozīmēts lietot POTABA-GLENWOOD®, regulāri (vismaz reizi mēnesī) jāveic aknu darbības pārbaudes izmeklējumi. Konstatējot paaugstinātus aknu darbības rādītājus, POTABA-GLENWOOD® lietošana nekavējoties jāpārtrauc.*

4. punkts: *Alerģiski izsitumi uz ādas, locītavu/muskuļu sāpes, paaugstināti aknu enzīmu rādītāji līdz pat dzeltei, ko, iespējams, izraisa paaugstinātas jutības reakcija)*

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošnās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	29/11/2020
Vienošnās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	20/01/2021

