

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kaalium-paraaminobensoaadi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

DRESS-sündroom

Potaba kasutamise kohta on kirjanduses esitatud kaks hästi dokumenteeritud juhtumit. Nende mõlema kahe kirjanduses esitatud juhtumi puhul oli olemas lähedane ajaline seos ja reaktsioon taandus ravimi kasutamise lõpetamisel.

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.

Esimesel juhul kirjeldatakse 73-aastast meest, kellel tekkis kahe nädala möödumisel suukaudse ravi alustamisest Potabaga generaliseerunud lööve koos eosinofiiliaga ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine. Viirushepatiitidid olid välistatud, samuti Epstein-Barri viirus ja tsütomegaloviirus. Autorid lugesid DRESS-sündroomi kolm põhikriteeriumit RegiSCARi järgi täidetuks. Peale selle näitas nahabiopsia ravimireaktsioonile vastavat tulemust. Pärast Potaba ärajätmist ja ravi alustamist kortikosteroididega nahareaktsioon kiiresti taandus ning maksensüümide normaalne aktiivsus taastus 10 nädala möödumisel eksanteemi tekkimisest.

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

Teise juhuna kirjeldatakse 45-aastast meest, kellel ei olnud märkimisväärset haigusanamneesi, kes ei tarvitanud ravimeid ega teatanud ühestki allergiast. Kuue nädala möödumisel ravi alustamisest Potabaga tekkisid tal palavik ja generaliseerunud, sügelev, morbilliformne lööve, mis muutus difuusseks, kattes keha ja käsivarred. Tal tekkisid ka tservikaalne lümfadenopaatia ja kollatõve sümptomid ning tema laborianalüüsid näitasid olulist perifeerset eosinofiiliat ja maksakahjustust. Viirushepatiitidid olid välistatud, samuti Epstein-Barri viirus ja tsütomegaloviirus. Autorite hinnangul, lähtudes RegiSCARi kriteeriumitest (tabel 2) ja võttes arvesse patsiendi anamneesi, diagnoositi ravimist põhjustatud ülitundlikkusreaktsioon koos elundite haaratusega ning põhjuseks loeti Potabat. Pärast POTABA kasutamise lõpetamist ja ravi alustamist suures annuses kortikosteroididega allus patsient kohe ravile ja tema sümptomid hakkasid paranema 5 päeva jooksul alates ravi alustamisest kortikosteroididega. Transaminaaside normaalne aktiivsus taastus 18. päeval. Nelja nädala möödumisel POTABA kasutamise lõpetamisest oli patsient täielikult paranenud.

Võttes arvesse kahest kirjanduses kirjeldatud juhtumist kättesaadavaid andmeid eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS-sündroom) tekkimise riski kohta, mille puhul esinesid nii lähedane ajaline seos kui ka reaktsiooni kadumine ravimi kasutamise lõpetamisel, peab juhtliikmesriik Potaba põhjuslikku seost DRESS-sündroomiga vähemalt piisavalt võimalikuks. Juhtliikmesriik järeldas, et kaalium-paraaminobensoaati sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Immunoallergilist hepatiiti hõlmav ülitundlikkusreaktsioon

Müügiloa hoidja esitas lühihinnangu 35 ülitundlikkusega seotud juhtumi kohta (34 meest; 1 naine). Müügiloa hoidja hindas kõiki 35 juhtu kehtivateks ning pidas kõigil juhtudel põhjuslikku seost võimalikuks farmakoloogilise ja ajalise seose tõttu:

„Kõige tõenäolisema seosega näib olevat juhtum DE-CHEPLA-C20131483 (kirjanduses kirjeldatud juhtum). Lisaks reaktsiooni taandumisele ravimi ärajätmisel ja reaktsiooni uuesti tekkimisele ravimi uuesti kasutamisel teatasid autorid ka allergiatestide positiivsetest tulemustest ja nahabiopsia histoloogilisest vastavusest eksanteemile ja kontakt ekseemile. Sümptom tekkis ravimi uuesti kasutamisel (dissemineerunud, erütematoosne lööve) 3 päeva pärast võrreldes algse episoodi 4 nädalaga (generaliseerunud lööve), mis näitab immunoallergilist ülitundlikkust. Peale selle näis ravi tugeva immunosupressiivse ja põletikuvastase toimega kortikosteroidi metüülprednisolooniga pärast

teise episoodi tekkimist olevat efektiivne, lähtudes ravi teatatud kulgemisest. See toetab samuti immunoloogiliselt vahendatud ülitundlikkusreaktsiooni teatatud reaktsioonide põhjusena. Tõsisteks hinnatud juhtudest on juhul DE-CHEPLA-C20131519 (millest teatas arst) sama suur tõenäosus, arvestades korduvat reaktsiooni taandumist ravimi ärajätmisel ja reaktsiooni uuesti tekkimist ravimi uuesti kasutamisel, samuti paranemise saavutamist raviga antihistamiinide ja kortikosteroididega. Juhu DE-CHEPLA-C20181765 puhul (millest teatas tarbija) tekkis 3 eraldi korral POTABA-GLENWOOD®-i võtmisel sama sümptom (nõgeslööve). Kahel viimasel korral oli ravi alustamise ja sümptomite tekkimise vahel väga lähedane ajaline seos (2 päeva) võrreldes esimese korraga (6 nädalat), mis näitab juhuga DE-CHEPLA-C20131483 sarnast immunoloogilist ülitundlikkust. Kokkuvõttes näitab see kumulatiivne ülevaade olulist arvu juhtumiaruandeid, mille puhul POTABA-GLENWOOD® manustamise ja ülitundlikkusreaktsiooni tekkimise vahel on tõenäoline seos, kusjuures 43%-l juhtudest toetasid põhjuslikku seost täiendavalt reaktsiooni taandumine ravimi ärajätmisel ja reaktsiooni uuesti tekkimine ravimi uuesti kasutamisel ja/või positiivne allergiatest."

Seoses maksa ja sapiteede häiretega tuleb lisada, et kokku 16-l neist ülitundlikkusega seotud juhtudest teatati ka maksa kaasatusest, kusjuures 10 juhul teatati maksaensüümide aktiivsuse erinevatest suurenemistest, 3 juhul hepatiidist ja 3 juhul maksakahjustusest, maksarakkude kahjustusest või maksahäirest. 8 juhul esines eri tüüpi löövete ja maksa kaasatuse vahel kattumisi. Maksaga seotud reaktsioonidest teatati ka kolmest nõgestõve juhust kahel juhul ja kolmest allergilise dermatiidi juhust kahel juhul. Kokku kaasnes 24 lööbe / nõgestõve / allergilise dermatiidi juhuga maksa kaasatus 12 juhul. Läbi vaadatud kumulatiivsete andmete kohaselt teatatud reaktsioonide põhjal kaasnes lööbe / nõgestõve / allergilise dermatiidi ja samaaegse palaviku korral maksa kaasatus 8 juhul 9-st (89%), kuid samaaegse palavikuta lööbe / nõgestõve / allergilise dermatiidi korral ainult 4 juhul 15-st (27%). Palavik on lööbe / nõgestõve / allergilise dermatiidi korral kaugelt kõige sagedam immunoallergilise hepatiidi väliselt tuvastatav näht võrreldes iivelduse, kollatõve või väsimusega, millest teatati harvemini. Peale selle kaasnes reaktsioonina ka palavik kõigi nende sümptomitega ülitundlikkusreaktsioonide teadete puhul peale ühe. Seega näib lööbe / nõgestõve / allergilise dermatiidi esinemine koos palavikuga näitavat väga kindlalt ravimist põhjustatud immunoallergilist hepatiiti, eristades seda seisundit ülitundlikkusega seotud nahaseisunditest ilma maksa kaasatuseta. Neil 8 juhul, mil lööbe / nõgestõve / allergilise dermatiidiga kaasnesid palavik ja maksa kaasatus, oli aeg ravi alustamisest POTABA-GLENWOOD®-iga kuni reaktsioonide tekkimiseni kahel juhul kuni 1 kuu, 4 juhul kuni kaks kuud, ühel juhul kuni kolm kuud ja ühel juhul ei ole teada. LiverTox määratleb ravimist põhjustatud immunoallergilise hepatiidi ühe kriteeriumina aega tekkimiseni vähem kui 8 nädalat. Kuna 6 juhul 7-st vastab aeg tekkimiseni sellele kriteeriumile, toetab see oletust, et lööbe / nõgestõve / allergilise dermatiidi teke koos samaaegse palavikuga näitab tõenäoliselt ravimist põhjustatud immunoallergilist hepatiiti.

Arvestades kirjandusest ja turuletulekujärjestest teadetest kättesaadavaid andmeid ülitundlikkusreaktsiooni, sealhulgas immunoallergilise hepatiidi tekkimise riski kohta, mille puhul on esinenud lähedane ajaline seos ja reaktsiooni taandumine ravimi ärajätmisel ja reaktsiooni uuesti tekkimine ravimi uuesti kasutamisel, peab juhtliikmesriik POTABA-GLENWOOD®-i põhjuslikku seost ülitundlikkusreaktsioonidega, sealhulgas immunoallergilise hepatiidiga, vähemalt piisavalt võimalikuks. Juhtliikmesriik järeltas, et kaalium-paraaminobensoaati sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeltustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kaalium-paraaminobensoaadi kohta tehtud teaduslike järeltustede põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arvamusele, et kaalium-paraaminobensoaati sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele kaalium-paaminobensoaati sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloo hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha kaalium-paraaminobensoaati sisaldavate ravimite ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst ~~läbi kriipsutatud~~). Muudatused põhinevad saksakeelsel ravimiteabel. Paremaks ülevaatest lõigust 4.4 tuleb lisada ka pealkirjad:

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonide nähtude või sümptomite tekkimisel (muu hulgas raske lööve või lööve, millega kaasnevad maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihasvalu, villid, suuhaavandid, turse ja eosinofiilia). Allergiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi **kaalium-paraaminobensoadiga** kohe lõpetada ja seda ei tohi uuesti alustada.

Masked nahaga seotud kõrvaltoimed

Seoses kaalium-paraaminobensoadiga ravimisega on esinenud raskeid nahaga seotud kõrvaltoimeid, mis avalduvad eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitena (DRESS-sündroom) ja võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Patsiente tuleb ravi määramisel teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning hoolikalt jälgida . Sellele reaktsioonile viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kaalium-paraaminobensoadi kasutamine kohe lõpetada. Kui patsiendil on tekkinud kaalium-paraaminobensoadi kasutamisel DRESS-sündroom, ei tohi sellel patsiendil ravi kaalium-paraaminobensoadiga enam kunagi uuesti alustada.

Toidu tarbimine

Kasutamise jätkamisel hoolimata oksendamisest või ebapiisavast toidu tarbimisest võib tekkida hüpoglükeemia. See on eriti oluline diabeedi korral.

Neeruhaigus

Neerufunktsiooni halvenemisega kaasneb hüperkaleemia tekkimise risk. Seetõttu tuleb olla **kaalium-paraaminobensoadi** kasutamisel ettevaatlik neerufunktsiooni halvenemisel ja muude seisundite korral, mida sageli seostatakse hüperkaleemiaga.

Maksa funktsioon

Kõigil **kaalium-paraaminobensoati** kasutavatel patsientidel tuleb teha sageli (vähemalt iga 4 nädala järel) maksafunktsiooni analüüse (transaminaasid, gamma-GT, AP, LDH, bilirubiin). Maksafunktsiooni analüüside tõusu korral tuleb **kaalium-paraaminobensoadi** kasutamine kohe lõpetada.

Lõik 4.8

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses kaalium-paraaminobensoadiga ravimisega on esinenud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS-sündroom).

Kõrvaltoimete tabel

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahalööve (eksanteem, ekseem, dermatiit, **nõgestõbi**), sügelus

Teadmata: ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)

Immuunsüsteemi häired

Teadmata:

ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas immunoallergiline hepatiit (mida iseloomustavad palavik, lööve, turse, artralgia/müalgia, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) (vt lõik 4.4)

Pakendi infoleht

Lõik 2

POTABA-GLENWOOD®-i ei tohi võtta

- **Kui teil on kunagi tekkinud pärast POTABA-GLENWOOD®-i võtmist raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud:

Enne POTABA-GLENWOOD®-i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik,

...

- **kui märkate ükskõik millist nende lõigus 4 kirjeldatud nahareaktsioonide sümptomit, lõpetage POTABA-GLENWOOD®-i kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole.**

Lõik 4

Lõpetage POTABA-GLENWOOD®-i kasutamine ja pöörduge arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgmist sümptomit:

- **Laialt levinud lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega; DRESS-sündroom ehk ravimi suhtes tekkiva ülitundlikkuse sündroom).**
- **Allergilised reaktsioonid, sealhulgas raske lööve või lööve koos maksaensüümide aktiivsuse tõusu, palaviku, üldise halva enesetunde, väsimuse, lihasvalu, villide, suuhaavandite, nahatursega.**

Aeg-ajalt:

Nahalööve (sealhulgas laialt levinud lööve, ekseem, nahapõletik, külmavärinad), sügelus

Teadmata:

DRESS-sündroom ehk ravimi suhtes tekkiva ülitundlikkuse sündroom

(Juba sisaldub pakendi infolehes:

Lõik 2: *Kõigil POTABA-GLENWOOD®-i kasutavatel patsientidel tuleb teha regulaarselt, vähemalt kord kuus, maksafunktsiooni analüüsi. Maksafunktsiooni analüüsise tõusu korral tuleb ravi POTABA-GLENWOOD®-iga kohe lõpetada.*

Lõik 4: *Allergiline nahalööve, liigese-/lihasvalu, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine kuni kollatõve tekkimiseni, tõenäoliselt ülitundlikkusreaktsiooni tõttu)*

Lisa III

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma oktoobri 2020 koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29.11.2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	20.01.2021