

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto kalio paraaminobenzoato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

DRESS

Buvo gauti du gerai dokumentuoti pranešimai literatūroje apie Potaba vartojimą. Šie du pranešimai literatūroje apima glaudų ryšį laiko atžvilgiu ir teigiamus vaisto vartojimo nutraukimo duomenis abiem atvejais.

Su kalio paraaminobenzoine rūgštimi (Potaba®) susijęs DRESS sindromas

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

Pirmuoju atveju aprašomas 73 metų vyras, kuriam praėjus dviem savaitėms po geriamojo Potaba vartojimo pradžios pasireiškė išplitęs išbėrimas su eozinofilija ir padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas. Buvo atmesta virusinių hepatitų, taip pat Epstein-Baro viruso ir citomegaloviruso diagnozė. Autorių teigimu, buvo įvykdyti trys pagrindiniai DRESS kriterijai pagal „RegiSCAR“. Be to, odos biopsijos rezultatas parodė, kad buvo reakcija į vaistą. Nutraukus Potaba vartojimą ir pradėjus vartoti kortikosteroidų, odos reakcija greitai nuslopo, o kepenų fermentų normalizavosi praėjus 10 savaičių nuo egzantemos pradžios.

Kalio paraaminobenzoinės rūgšties (Potaba) sukeltas DRESS sindromas. Klinikinio atvejo pranešimas

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

Antruoju atveju aprašomas 45 metų vyras, turintis neišsiskiriančią ligos istoriją, kuris nevartojo jokių vaistų ir nebuvo niekam alergiškas. Praėjus šešioms savaitėms po Potaba vartojimo pradžios, jam prasidėjo karščiavimas ir išplitęs, niežintis, panašus į tymų išbėrimas, kuris palaipsniui išplito po liemenį ir viršutines galūnes. Jam taip pat pasireiškė kaklo limfadenopatija ir geltos simptomai, o laboratorinių tyrimų rezultatai rodė periferinę eozinofiliją ir kepenų pažeidimą. Buvo atmesta virusinių hepatitų, taip pat Epstein-Baro viruso ir citomegaloviruso diagnozė. Pasak autorių, remiantis „RegiSCAR“ kriterijais (2 lentelėje) ir atsižvelgiant į paciento ligos istoriją, buvo diagnozuota vaisto sukelta padidėjusio jautrumo reakcija su pakitimais vidaus organuose, kuri buvo priskirta Potaba. Nutraukus POTABA ir didelių dozių kortikosteroidų vartojimą, pacientas greitai reagavo į gydymą ir per 5 paras simptomai pradėjo gerėti vartojant kortikosteroidų. Transaminazių aktyvumas normalizavosi 18 parą. Praėjus keturioms savaitėms po POTABA vartojimo nutraukimo, jis visiškai pasveiko.

Atsižvelgdama į turimus dviejų šaltinių duomenis apie reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) riziką, įskaitant tiek glaudų ryšį laiko atžvilgiu, tiek teigiamus vaisto vartojimo nutraukimo duomenis, procedūrai vadovaujanti valstybė narė mano, kad priežastinis ryšys tarp Potaba ir DRESS yra bent jau pagrįstai galimas. Pagrindinė valstybė narė padarė išvadą, kad būtina atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalio paraaminobenzoato, informacinius dokumentus.

Padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant imunoalerginį hepatitą

Registruotojas pateikė trumpą 35 atvejų, susijusių su padidėjusiu jautrumu, įvertinimą (34 vyrai; 1 moteris). Visus 35 atvejus registruotojas įvertino kaip pagrįstus, o priežastinį ryšį – kaip galimą visais atvejais dėl ryšio farmakologiniu ir laiko atžvilgiu.

„Patikimumo atžvilgiu atrodo, kad įtikinamiausias atvejis yra DE-CHEPLA-C20131483 (atvejis literatūroje). Be teigiamų vaisto vartojimo nutraukimo (nepageidaujamų reiškinių išnykimo) ir vaisto vartojimo atnaujinimo (nepageidaujamų reiškinių pakartotinio pasireiškimo) duomenų, autoriai taip pat pranešė apie teigiamus alergijos tyrimo rezultatus, taip pat apie odos biopsiją, histologiškai suderinamą su ūmine egzantema ir kontaktine egzema. Atnaujinus vaisto vartojimą, simptomai (difuzinis, eriteminis išbėrimas) pasireiškė po 3 parų, palyginti su 4 savaitėmis pradiniam epizode

(išplitęs išbėrimas), o tai rodo imunologinę sensibilizaciją. Be to, atrodo, kad gydymas po antrojo epizodo metilprednizolonu (kortikosteroidu, turinčiu stiprių imunosupresinių ir priešuždegiminių savybių) buvo veiksmingas, atsižvelgiant į nurodytą įvykių eigą. Tai dar labiau patvirtina prielaidą, kad imunologinė padidėjusio jautrumo reakcija yra nustatytų reakcijų priežastis. Tarp atvejų, kurie buvo įvertinti kaip sunkūs, DE-CHEPLA-C20131519 atvejo (apie kurį pranešė gydytojas) patikimumo lygis yra panašus: pakartotiniai teigiami vaisto vartojimo nutraukimo ir vartojimo atnaujinimo duomenys, o taip pat gydymo antihistaminiais vaistais ir kortikosteroidais sukeltas pasveikimas. DE-CHEPLA-C20181765 atveju (apie kurį pranešė vartotojas), tas pats simptomas (dilgėlinė) buvo nustatytas 3 atskiruose POTABA-GLENWOOD® vartojimo epizoduose. Pastaruosiuose dviejuose epizoduose buvo labai glaudus ryšys laiko atžvilgiu (2 paros) tarp gydymo pradžios ir simptomų pasireiškimo, palyginti su pradiniu epizodu (6 savaitės), o tai rodo imunologinę sensibilizaciją, panašią į DE-CHEPLA-C20131483 atvejį.

Reziumuojant galima teigti, kad ši apibendrinta apžvalga rodo, jog yra reikšmingas pranešimų apie atvejų skaičius, kur yra priežastinis ryšys tarp POTABA-GLENWOOD® vartojimo ir su padidėjusiu jautrumu susijusiomis reakcijomis, o 43 % atvejų nustatyti teigiami vaisto vartojimo nutraukimo bei vartojimo atnaujinimo duomenys ir (arba) teigiamas alergijos tyrimas papildomai patvirtina priežastinį ryšį.

Kepenų ir tulžies sistemos reakcijų atžvilgiu, iš viso 16 iš šių su padidėjusiu jautrumu susijusių atvejų taip pat buvo nustatytas poveikis kepenims, 10 atvejų buvo nustatytas padidėjęs įvairių specifikacijų kepenų fermentų aktyvumas, 3 atvejais – hepatitas ir 3 atvejais – kepenų pažeidimas, kepenų ląstelių pažeidimas ar kepenų sutrikimas. 8 atvejais buvo sutapimas tarp įvairių išbėrimo formų ir poveikio kepenims. 2 iš 3 dilgėlinės ir 2 iš 3 alerginio dermatito atvejų buvo pranešta apie su kepenimis susijusias reakcijas. Apskritai 12 iš 24 išbėrimo / dilgėlinės / alerginio dermatito atvejų buvo pranešta apie kepenų pažeidimą. Remiantis nustatytomis tirtų kaupiamųjų duomenų reakcijomis, išbėrimas / dilgėlinė / alerginis dermatitas su karščiavimu pasireiškė kartu su poveikiu kepenims 8 iš 9 atvejų (89 %), o kepenų reakcijos pasireiškė tik 4 iš 15 išbėrimo / dilgėlinės / alerginio dermatito be karščiavimo atvejų (27 %). Karščiavimas yra labiausiai paplitęs išoriškai aptinkamas požymis, rodantis imunoalerginį hepatitą išbėrimo / dilgėlinės / alerginio dermatito atvejais, priešingai nei pykinimas, gelta ar nuovargis, apie kuriuos pranešta rečiau. Be to, visuose pranešimuose apie padidėjusio jautrumo reakciją kartu su šiais simptomais buvo papildomai kaip reakcija įtrauktas karščiavimas. Taigi atrodo, kad bendras išbėrimo / dilgėlinės / alerginio dermatito ir karščiavimo pasireiškimas labai tiesiogiai rodo vaisto sukeltą imunoalerginį hepatitą, atskiriant šią būklę nuo su oda susijusiomis padidėjusio jautrumo būklėmis be poveikio kepenims.

Tais 8 išbėrimo / dilgėlinės / alerginio dermatito atvejais, susijusiais su karščiavimu ir kepenų pažeidimu, nustatytas laikas nuo gydymo POTABA-GLENWOOD® pradžios iki reakcijų pasireiškimo buvo iki 1 mėnesio 2 atvejais, iki dviejų mėnesių 4 atvejais, iki trijų mėnesių 1 atveju ir nenustatytas 1 atveju. „LiverTox“ nurodoma, kad trumpesnis nei 8 savaitių iki pasireiškimo laikas yra vienas iš kriterijų apibrėžiant vaisto sukeltą imunoalerginį hepatitą. Tai, kad 6 iš 7 atvejų nustatytas laikas iki pasireiškimo pradžios atitinka šį kriterijų, dar labiau patvirtina prielaidą, jog išbėrimas / dilgėlinė / alerginis dermatitas kartu su karščiavimu greičiausiai rodo vaisto sukeltą imunoalerginį hepatitą.

Atsižvelgdama į turimus iš literatūros ir po vaisto patekimo į rinką gautus duomenis apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant imunoalerginį hepatitą, glaudų ryšį laiko atžvilgiu ir teigiamus vaisto vartojimo nutraukimo / vartojimo atnaujinimo duomenis, procedūrai vadovaujančios valstybės narės nuomone priežastinis ryšys tarp POTABA-GLENWOOD® ir padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant imunoalerginį hepatitą, yra bent jau pagrįstai galimas. Procedūrai vadovaujanti valstybė narė padarė išvadą, kad būtina atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalio paraaminobenzoato, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl kalio paraaminobenzoato, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra kalio paraaminobenzoato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalio paraaminobenzoato, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMDh* sutarimą.

II PRIEDAS

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas ~~perbrauktas~~). Pakeitimai remiasi vokiškais vaistinio preparato informaciniais dokumentais. Siekiant geriau apžvelgti 4.4 pastraipą, taip pat reikia įrašyti antraštes.

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Kalio paraaminobenzoato vartojimą reikia nutraukti nedelsiant, jeigu ~~pasireiškia alerginės reakcijos~~ **pasireiškia padidėjusio jautrumo požymių arba simptomų (įskaitant (bet neapsiribojant) sunkų išbėrimą arba išbėrimą, lydimą kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo, karščiavimo, bendro negalavimo, nuovargio, raumenų skausmo, pūslių, burnos pažeidimų, edemos ir eozinofilijos)**, ir negalima vėl atnaujinti.

Sunkios odos nepageidaujamos reakcijos

Buvo pranešta apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), pasireiškiančias kaip reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba baigtis mirtimi. Išrašant vaistus, pacientus reikia informuoti apie simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia odos reakcijų.

Jeigu pasireiškia šios reakcijos požymių ir simptomų, kalio paraaminobenzoato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Jei pacientui išsivysto DRESS vartojant kalio paraaminobenzoatą, šiam pacientui jokių metu negalima atnaujinti gydymo kalio paraaminobenzoatu.

Maisto vartojimas

Nuolatinis vaistinio preparato vartojimas nepaisant vėmimo ar nepakankamo maisto vartojimo gali sukelti hipoglikemiją. Tai ypač svarbu sergant cukriniu diabetu.

Inkstų liga

Inkstų funkcijos susilpnėjimas yra susijęs su hiperkalemijos rizika. Todėl **kalio paraaminobenzoatą** reikia vartoti atsargiai sutrikusios inkstų funkcijos ir kitų būklių, dažnai siejamų su hiperkalemija, atveju.

Kepenų funkcija

Visiems pacientams, vartojantiems **kalio paraaminobenzoatą**, dažnai (ne rečiau kaip 4 kartus per savaitę) privaloma atlikti kepenų funkcijos tyrimus (transaminazės, GGT, ŠF, LDH, bilirubino). Esant padidėjusiems kepenų funkcijos tyrimų rezultatams, **kalio paraaminobenzoato** vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

4.8 skyrius

Saugumo duomenų santrauka:

Buvo nustatyta reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), siejant ją su gydymu kalio paraaminobenzoatu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažnas: odos išbėrimas (egzantema, egzema, dermatitas, **dilgėlinė**), niežėjimas)

Dažnis nežinomas: reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas:

padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant imuninoalerginį hepatitą (pasireiškiantį karščiavimu, išbėrimu, edema, artralgija / mialgija, padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu) (žr. 4.4 skyrių)

Pakuotės lapelis

2 skyrius

POTABA-GLENWOOD® VARTOTI NEGALIMA:

- **Jeigu pavartojus POTABA-GLENWOOD®, kada nors pasireiškė sunkus odos išbėrimas ar odos lupimasis, pūsles ir (arba) opos burnoje.**

Ispėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti POTABA-GLENWOOD®.

Reikia būti ypač atsargiems,

...

- **jeigu pastebėjote simptomų, susijusių su šiomis sunkiomis odos reakcijomis, aprašytomis 4 skyriuje, nutraukite POTABA-GLENWOOD® vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

4 skyrius

Nutraukite POTABA-GLENWOOD® vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėsite bet kurį toliau išvardytų simptomų:

- **išplitusį išbėrimą, aukštą kūno temperatūrą ir padidėjusius limfmazgius (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais; DRESS sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistams sindromas);**
- **alerginių reakcijų, įskaitant sunkų išbėrimą arba išbėrimą, lydimą padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo, karščiavimą, bendrą negalavimą, nuovargį, raumenų skausmą, pūsles, burnos pažeidimus, odos patinimą.**

Nedažnas:

Odos išbėrimas (įskaitant išplitusį išbėrimą, egzema, odos uždegimą, šaltkrėtį), niežėjimas

Dažnis nežinomas:

DRESS sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistams sindromas

(Jau įtraukta į pakuotės lapelį:

2 skyrius. Visiems pacientams, vartojantiems POTABA-GLENWOOD®, privalo būti reguliariai, ne rečiau kaip kartą per mėnesį, atliekami kepenų funkcijos tyrimai. Jeigu padidėja kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, POTABA-GLENWOOD® vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

4 skyrius. Alerginis odos išbėrimas, sąnarių / raumenų skausmas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas iki geltos, greičiausiai dėl padidėjusio jautrumo reakcijos))

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. spalio mėn.- <i>CMDh</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020-11-29
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020-01-20

