

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre 4-aminobenzoan draselný sú vedecké závery nasledovné:

### **DRESS (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi)**

V odbornej literatúre boli hlásené dva dobre zdokumentované prípady týkajúce sa používania lieku Potaba. Tieto dve hlásenia v literatúre zahŕňajú úzku časovú súvislosť a pozitívny dechallenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po ukončení užívania lieku) v oboch prípadoch.

### **Potassium-paraaminobenzoic acid (Potaba)-associated DRESS syndrome (DRESS syndróm súvisiaci so 4-aminobenzoanom draselným (Potaba))**

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

Prvá kazuistika popisuje 73-ročného muža, u ktorého sa dva týždne po začatí perorálnej liečby liekom Potaba vyvinula generalizovaná vyrážka s eozinofiliou a zvýšená hladina pečeňových transamináz. Vírusové hepatitídy boli vylúčené, rovnako ako Epstein-Barrovej vírus a cytomegalovírus. Podľa autorov boli splnené tri hlavné kritériá DRESS podľa skórovacieho systému RegiSCAR. Výsledok biopsie kože navyše preukázal obraz zodpovedajúci reakcii na liek. Po ukončení užívania lieku Potaba a nasadení kortikosteroidov kožná reakcia rýchlo ustúpila a pečeňové enzýmy sa normalizovali 10 týždňov po nástupe exantému.

### **Potassium Para-aminobenzoate (Potaba) induced DRESS syndrome. A case report (DRESS syndróm vyvolaný 4-aminobenzoanom draselným (Potaba). Prípadová správa)**

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

Druhá kazuistika popisuje 45-ročného muža s bezvýznamnou anamnézou, ktorý neužíval žiadne lieky ani neuvádzal žiadne alergie. Šesť týždňov po začatí liečby liekom Potaba dostal horúčku a generalizovanú, svrbivú, morbiliformnú vyrážku, ktorá sa postupne rozšírila na trup a horné končatiny. Taktiež trpel cervikálnou lymfadenopatiou a príznakmi žltacky, pričom jeho laboratórne testy boli významné z hľadiska periférnej eozinofílie a poškodenia pečene. Vírusové hepatitídy, ako aj Epstein-Barrovej vírus a cytomegalovírus, boli vylúčené. Podľa autorov sa na základe kritérií RegiSCAR (tabuľka 2) a berúc do úvahy anamnézu pacienta stanovila diagnóza reakcie z precitlivenosti vyvolanej liekom s viscerálnym postihnutím. Pripísaná bola lieku Potaba. Po ukončení užívania lieku POTABA a vysokej dávke kortikosteroidov promptne zareagoval na liečbu a jeho príznaky sa začali zlepšovať do 5 dní na kortikosteroidoch. Hodnoty jeho transamináz sa vrátili na normálne úrovne na 18. deň. Úplne sa uzdravil štyri týždne po ukončení liečby liekom POTABA.

S ohľadom na dostupné údaje o riziku liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) z dvoch hlásení v literatúre, zahŕňajúcich úzku časovú súvislosť a pozitívny dechallenge v oboch prípadoch, považuje vedúci členský štát kauzálny vzťah medzi liekom Potaba a DRESS za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. Vedúci členský štát dospel k záveru, že informácie o lieku týkajúce sa liekov obsahujúcich 4-aminobenzoan draselný je potrebné zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

### **Reakcia z precitlivenosti vrátane imunoalergickej hepatitídy**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (marketing authorisation holder, MAH) poskytol krátke hodnotenie 35 prípadov súvisiacich s precitlivenosťou (34 mužov, 1 žena). MAH vyhodnotil všetkých 35 prípadov ako platné, a príčinnú súvislosť vo všetkých prípadoch ako možnú z dôvodu farmakologického i časového vzťahu:

*„Pokiaľ ide o prijateľnosť, prípad DE-CHEPLA-C20131483 (prípad z literatúry) sa javí ako najpresvedčivejší. Okrem pozitívneho dechallenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po ukončení užívania lieku) a pozitívneho rechallenge (znovu objavenie sa nežiaduceho účinku po opätovnom začatí užívania lieku) autori hlásili aj pozitívne výsledky testovania na alergie a biopsiu kože histologicky kompatibilnú s akútnym exantémom a kontaktným ekzémom. Nástup príznakov*

*rechallenge (roztrúsená, erytematózna vyrážka) sa vyskytol po 3 dňoch v porovnaní so 4 týždňami v prípade začiatkovej epizódy (generalizovaná vyrážka), čo je náznakom imunologickej senzibilizácie. Ďalej sa zdá, že liečba metylprednizolónom, kortikosteroidom so silnými imunosupresívnymi a protizápalovými vlastnosťami, po druhej epizóde bola na základe hláseného priebehu udalostí účinná. Toto ďalej podporuje imunologicky sprostredkovanú reakciu z precitlivenosti ako príčinu hlásených reakcií. Spomedzi prípadov, ktoré boli hodnotené ako závažné má podobnú úroveň prijateľnosti prípad DE-CHEPLA- C20131519 (hlásený lekárom), s opakovaným pozitívnym dechallenge a pozitívnym rechallenge, ako aj s liečbou antihistaminikami a kortikosteroidmi, čo viedlo k zotaveniu. V prípade DE-CHEPLA-C20181765 (hlásený užívateľom) bol rovnaký príznak (žihľavka) hlásený pre 3 samostatné epizódy užívania lieku POTABA-GLENWOOD. Posledné dve epizódy mali veľmi úzku časovú súvislosť (2 dni) medzi začiatkom liečby a nástupom príznakov v porovnaní so začiatkovou epizódou (6 týždňov), čo naznačuje imunologickú senzibilizáciu podobnú prípadu DE-CHEPLA-C20131483.*

*Súhrnne, toto kumulatívne posúdenie naznačuje, že existuje značný počet kazuistík s pravdepodobným vzťahom medzi podaním lieku POTABA-GLENWOOD a reakciami súvisiacimi s precitlivenosťou, pričom 43 % prípadov v rámci ďalšieho podporenia kauzality uvádza pozitívny dechallenge, pozitívny rechallenge a/alebo pozitívny test na alergiu.“*

Pokiaľ ide o hepatobiliárne reakcie, celkovo 16 z týchto prípadov súvisiacich s precitlivenosťou zahŕňalo aj hlásenie postihnutia pečene, pričom v 10 prípadoch bolo hlásené zvýšenie pečeňových enzýmov rôznej špecifikácie, v 3 prípadoch bola hlásená hepatitída a v 3 prípadoch bolo hlásené poškodenie pečene, hepatocelulárne poškodenie alebo porucha pečene. V 8 prípadoch došlo k prekryvaniu rôznych foriem vyrážok a postihnutia pečene. Reakcie súvisiace s pečeňou boli taktiež hlásené u 2 z 3 prípadov žihľavky a u 2 z 3 prípadov alergickej dermatitídy. Postihnutie pečene sprevádzalo celkovo 12 z 24 prípadov vyrážky/žihľavky/alergickej dermatitídy. Na základe hlásených reakcií v skúmaných kumulatívnych údajoch bola vyrážka/žihľavka/alergická dermatitída so sprievodnou horúčkou sprevádzaná postihnutím pečene v 8 z 9 prípadov (89 %), zatiaľ čo pečeňové reakcie boli hlásené iba v 4 z 15 prípadov (27 %) vyrážky/žihľavky/alergickej dermatitídy bez sprievodnej horúčky. Horúčka je na rozdiel od nevoľnosti, žltacky či únavy, ktoré boli hlásené menej často, zďaleka najčastejšie externe detekovateľným prejavom naznačujúcim imunoalergickú hepatitídu v prípadoch vyrážky/žihľavky/alergickej dermatitídy. Okrem toho všetky okrem jedného hlásenia reakcie z precitlivenosti sprevádzané týmito príznakmi ďalej zahŕňali ako reakciu aj horúčku. Kombinovaný výskyt vyrážky/žihľavky/alergickej dermatitídy a horúčky sa preto javí ako výrazný indikátor imunoalergickej hepatitídy vyvolanej liekom, čo tento stav odlišuje od kožných stavov súvisiacich s precitlivenosťou bez postihnutia pečene.

V spomínaných 8 prípadoch vyrážky/žihľavky/alergickej dermatitídy sprevádzanej horúčkou a postihnutím pečene bol čas medzi začiatkom liečby liekom POTABA-GLENWOOD a nástupom reakcií hlásený do 1 mesiaca v 2 prípadoch, do dvoch mesiacov v 4 prípadoch, do troch mesiacov v 1 prípade a v 1 prípade nebol hlásený. Čas do nástupu príznakov menej ako 8 týždňov uvádza webová stránka LiverTox ako jedno z kritérií na definíciu imunoalergickej hepatitídy vyvolanej liekom. Skutočnosť, že 6 zo 7 z týchto prípadov s hláseným časom do nástupu príznakov spĺňa toto kritérium, je ďalšou podporou predpokladu, že výskyt vyrážky/žihľavky/alergickej dermatitídy so sprievodnou horúčkou pravdepodobne naznačuje imunoalergickú hepatitídu vyvolanú liekom.

S ohľadom na dostupné údaje o riziku reakcie z precitlivenosti vrátane imunoalergickej hepatitídy z literatúry a hlásení po uvedení na trh s úzkou časovou súvislosťou a pozitívnym dechallenge/rechallenge, považuje vedúci členský štát kauzálny vzťah medzi liekom POTABA-GLENWOOD a reakciami z precitlivenosti vrátane imunoalergickej hepatitídy za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. Vedúci členský štát dospel k záveru, že informácie o lieku týkajúce sa liekov obsahujúcich 4-aminobenzoan draselný je potrebné zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Koordinácia skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre 4-aminobenzoan draselný je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) 4-aminobenzoan draselný je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce 4-aminobenzoan draselný, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)**

Odporúčajú sa nasledujúce zmeny informácií o lieku týkajúce sa liekov obsahujúcich liečivo 4-aminobenzoan draselný (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~). Zmeny sú založené na nemeckých informáciách o lieku. Na zlepšenie prehľadnosti časti 4.4 je potrebné pridať aj nadpisy:

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

##### Časť 4.4

#### **Reakcie z precitlivivosti**

**Užívanie 4-aminobenzoanu draselného** sa musí okamžite ukončiť ak sa vyskytne alergická reakcia **vyskytnú prejavy alebo príznaky reakcií z precitlivivosti (vrátane, nie však výlučne, závažnej vyrážky alebo vyrážky sprevádzanej zvýšenými pečeňovými enzýmami, horúčkou, celkovou nevoľnosťou, únavou, bolesťou svalov, plŕuzgiermi, léziami v ústach, edémom a eozinofiliou)** a nesmie sa znova začať užívať.

#### **Závažné kožné nežiaduce reakcie**

**V súvislosti s liečbou 4-aminobenzoanom draselným boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) prejavujúce sa ako reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní lieku je potrebné pacientov informovať o prejavoch a príznakoch a musia sa starostlivo sledovať z hľadiska kožných reakcií.**

**Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce túto reakciu, 4-aminobenzoan draselný sa má okamžite prestať užívať.**

**Ak sa u pacienta pri užívaní 4-aminobenzoanu draselného rozvinuli DRESS, užívanie 4-aminobenzoanu draselného sa u takéhoto pacienta nesmie nikdy znovu začať.**

#### **Príjem potravy**

Pokračujúci príjem potravy napriek vracaniu alebo nedostatočný príjem potravy môžu viesť k hypoglykémii. To je obzvlášť dôležité v prítomnosti diabetes mellitus.

#### **Porucha funkcie obličiek**

Znížená funkcia obličiek sa spája s rizikom hyperkaliémie. **4-aminobenzoan draselný** je preto potrebné užívať s opatrnosťou v prípade poruchy funkcie obličiek a iných stavov, ktoré sú často spojené s hyperkaliémiou.

#### **Porucha funkcie pečene**

U všetkých pacientov užívajúcich **4-aminobenzoan draselný** sa musia pravidelne (najmenej každé 4-týždne) vykonávať pečeňové testy (transaminázy, gama-GT, AP, LDH, bilirubín). Ak sú hodnoty pečeňových testov zvýšené, užívanie **4-aminobenzoanu draselného** sa musí okamžite ukončiť.

##### Časť 4.8.

#### Súhrn bezpečnostného profilu

**V súvislosti s liečbou 4-aminobenzoanom draselným boli hlásené liekové reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).**

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka (exantém, ekzém, dermatitída, **žihľavka**), svrbenie

**Neznáme: Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)**

#### **Poruchy imunitného systému**

**Neznáme:**

**Reakcie z precitlivivosti vrátane imunoalergickej hepatitídy (charakterizované horúčkou, vyrážkou, edémom, bolesťami kĺbov/svalov, zvýšenými hodnotami pečeňových enzýmov) (pozri časť 4.4)**

## Písomná informácia pre používateľa

### Časť 2

NEUŽÍVAJTE liek POTABA-GLENWOOD:

- **ak sa u vás niekedy vyskytla závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy v ústach po užití lieku POTABA-GLENWOOD.**

Upozornenia a opatrenia

Skôr ako začnete užívať liek POTABA-GLENWOOD, poraďte sa so svojim lekárom.

Vyžaduje sa osobitná opatrnosť,

...

- **ak si všimnete akékoľvek príznaky súvisiace s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4, prestaňte užívať liek POTABA-GLENWOOD a okamžite vyhľadajte lekársku starostlivosť.**

### Časť 4

**Prestaňte užívať liek POTABA-GLENWOOD a okamžite vyhľadajte lekársku starostlivosť, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:**

- **rozsiahle vyrážky, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndróm alebo syndróm reakcie z precitlivenosti),**
- **alergické reakcie, vrátane závažnej vyrážky alebo vyrážky sprevádzanej zvýšenými hodnotami pečeňových enzýmov, horúčkou, všeobecnou nevoľnosťou, únavou, bolesťou svalov, pľuzgiermi, vredmi v ústach, opuchmi kože.**

Menej časté:

**Kožná vyrážka (vrátane rozsiahlych vyrážok, ekzémov, zápalov kože, zimnice), svrbenie**

Neznáme:

**DRESS syndróm alebo syndróm reakcie z precitlivenosti**

(Už je súčasťou písomnej informácie pre používateľa:

Časť 2: *U všetkých pacientov užívajúcich liek POTABA-GLENWOOD sa musia pravidelne, aspoň raz mesačne, vykonávať pečeňové testy. Ak sú hodnoty pečeňových testov zvýšené, užívanie lieku POTABA-GLENWOOD sa musí okamžite ukončiť.*

Časť 4: *Alergická kožná vyrážka, bolesti kĺbov/svalov, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov až po žltáčku, pravdepodobne spôsobené reakciou z precitlivenosti)*

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

|                                                                                                           |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Prijatie stanoviska CMDh:                                                                                 | Zasadnutie CMDh 10/2020 |
| Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:                                  | 29/11/2020              |
| Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii): | 20/01/2021              |