

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kalijev paraaminobenzoat so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Sindrom DRESS

Pri uporabi zdravila Potaba so v literaturi poročali o dveh dobro dokumentiranih primerih. Ti poročili iz literature sta v obeh primerih vključevali tesno časovno povezanost in izboljšanje simptomov po ukinitvi zdravila.

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.

Prvi primer opisuje 73-letnega moškega, ki se mu je dva tedna po začetku peroralnega jemanja zdravila Potabo pojavil generalizirani eksantem z eozinofilijo in zvišanimi vrednostmi jetrnih transaminaz. Virusni hepatitidi, Epstein-Barrov virus in citomegalovirus so bili izključeni. Avtorji navajajo, da so bila izpolnjena tri glavna merila za DRESS po registru RegiSCAR. Poleg tega je rezultat biopsije kože pokazal sliko, ki ustreza reakciji na zdravilo. Po ukinitvi zdravila Potaba in uvedbi kortikosteroidov se je kožna reakcija hitro umirila, jetrni encimi so se normalizirali 10 tednov po pojavu eksantema.

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

Drugi primer opisuje 45-letnega moškega z anamnezo brez posebnosti, ki ni jemal nobenih zdravil in ni povedal za nikakršne alergije. Šest tednov po uvedbi zdravila Potaba se je pri njemu pojavila zvišana telesna temperatura in generaliziran srbeč morbiliformni izpuščaj, ki je postopoma postal difuzen in se je razširil po trupu in zgornjih okončinah. Težave je imel tudi z otekanjem vratnih bezgavk in simptomi zlatenice, laboratorijske preiskave pa so pokazale na periferno eozinofilijo in poškodbe jeter. Virusni hepatitidi, Epstein-Barrov virus in citomegalovirus so bili izključeni. Po mnenju avtorjev so na podlagi meril iz registra RegiSCAR (Preglednica 2) in ob upoštevanju bolnikove anamneze postavili diagnozo z zdravilom povzročene preobčutljivostne reakcije z visceralno prizadetostjo, ki so pripisali zdravilu Potaba.

Po ukinitvi zdravila POTABA in velikih odmerkov kortikosteroidov se je bolnik na zdravljenje takoj odzval, njegovi simptomi pa so se ob zdravljenju s kortikosteroidi začeli izboljševati v 5 dneh. Bolnikove vrednosti transaminaz so se normalizirale 18. dne. Štiri tedne po ukinitvi zdravljenja z zdravilom POTABA si je bolnik popolnoma opomogel.

Glede na razpoložljive podatke o tveganju za reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) iz obeh poročil iz literatura, ki zajemajo tesno časovno povezanost in izboljšanje simptomov po ukinitvi zdravila, vodilna država članica meni, da je vzročna povezava med zdravilom Potabo in DRESS vsaj razumno mogoča. Vodilna država članica je sklenila, da je treba informacije o izdelkih, ki vsebujejo kalijev paraaminobenzoat, ustrezno spremeniti.

Preobčutljivostna reakcija, vključno z imunoalergijskim hepatitisom

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil kratko oceno 35 primerov, povezanih s preobčutljivostjo (34 moških, 1 ženska). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vseh 35 primerov ocenil kot veljavnih, vzročnost pa kot mogočo zaradi farmakološke in časovne povezanosti v vseh primerih:

»Kar se tiče verodostojnosti, je najprepričljivejši videti primer DE-CHEPLA-C20131483 (primer iz literature). Razen izboljšanja simptomov po ukinitvi zdravila in ponovne uvedbe zdravila s ponovitvijo dogodka so avtorji poročali tudi o pozitivnih izvidih za alergijske preiskave ter o biopsiji kože, ki je histološko združljiva z akutnim eksantemom in kontaktnim ekcemom. Simptomi (razširjeni eritematozni izpuščaj) so se po ponovni uvedbi zdravila pojavili po 3 dneh v primerjavi s 4 tedni pri prvi epizodi (generalizirani eksantem), kar kaže na imunološko senzibilizacijo. Poleg tega se zdi, da je bilo

zdravljenje po drugi epizodi z metilprednizolonom, kortikosteroidom z močnimi imunosupresivnimi in protivnetnimi lastnostmi, učinkovito na podlagi poteka dogodkov iz poročila. To nadalje podpira domnevo, da je vzrok reakcij iz poročila imunološko pogojena preobčutljivostna reakcija. Med primeri, ki so bili ocenjeni kot resni, ima primer DE-CHEPLA-C20131519 (o katerem je poročal zdravnik) podobno verodostojnost, saj so poročali o izboljšanju simptomov po ukinitvi zdravila, ponovni uvedbi zdravila s ponovitvijo dogodka in ozdravitvi po zdravljenju z antihistaminiki in kortikosteroidi. V primeru DE-CHEPLA-C20181765 (o katerem je poročal uporabnik) so o enakem simptomu (koprivnici) poročali v treh ločenih epizodah jemanja zdravila POTABA-GLENWOOD®. Omenjeni epizodi sta imeli zelo tesno časovno povezanost (2 dni) začetka zdravljenja in pojava simptomov v primerjavi s prvo epizodo (6 tednov), kar kaže na imunološko senzibilizacijo, podobno kot v primeru DE-CHEPLA-C20131483.

Če povzamemo, ta kumulativni pregled kaže, da obstaja znatno število poročil o primerih z verodostojno povezanostjo uporabe zdravila POTABA-GLENWOOD® in preobčutljivostnih reakcij, pri čemer so v 43 % primerih poročali o izboljšanju simptomov po ukinitvi zdravila, ponovni uvedbi zdravila s ponovitvijo dogodka in pozitivnih izvidih alergijskih preiskav, kar dodatno dokazuje vzročno povezavo.»

Kar zadeva hepatobiliarne reakcije, je skupno 16 od primerov, povezanih s preobčutljivostjo, vključevalo tudi poročilo o prizadetosti jeter, pri čemer so v 10 primerih poročali o zvečanih jetrnih encimih različnih specifikacij, 3 primerih hepatitisa in 3 primerih poškodbe jeter, hepatocelularne poškodbe ali jetrnem obolenju. V 8 primerih je prišlo do prekrivanja različnih oblik izpuščajev in prizadetosti jeter. O reakcijah, povezanih z jetri, so poročali tudi v 2 od 3 primerih urtikarije in v 2 od 3 primerih alergijskega dermatitisa. Na splošno je 12/24 primerov izpuščaja/urtikarije/alergijskega dermatitisa spremljalo poročilo o prizadetosti jeter. Na podlagi reakcij, o katerih so poročali v preučenih kumulativnih podatkih so se v 8 od 9 primerih (89 %) pojavili izpuščaj/urtikarija/alergijski dermatitis s sočasno zvišano telesno temperaturo, ki jih je spremljala prizadetost jeter, o jetrnih reakcijah pa so poročali le v 4 od 15 primerov (27 %) izpuščaja/urtikarije/alergijskega dermatitisa brez sočasne zvišane telesne temperature. Zvišana telesna temperatura je daleč najpogostejši zunanje zaznaven znak, ki kaže na imunoalergijski hepatitis v primerih izpuščaja/urtikarije/alergijskega dermatitisa, v nasprotju z navzejo, zlatenico ali utrujenostjo, o katerih so poročali redkeje. Poleg tega so vsa poročila, razen enega, o preobčutljivostni reakciji, ki so jo spremljali ti simptomi, kot reakcijo dodatno vključevala zvišano telesno temperaturo. Tako se zdi, da je sočasni pojav izpuščaja/urtikarije/alergijskega dermatitisa in zvišane telesne temperature močan pokazatelj z zdravilom povzročenega imunoalergijskega hepatitisa, s katerim ta pojav razločimo od s preobčutljivostjo povezanih kožnih pojavov brez prizadetosti jeter.

V teh 8 primerih izpuščaja/urtikarije/alergijskega dermatitisa, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura in prizadetost jeter, so poročali o času od začetka zdravljenja z zdravilom POTABA-GLENWOOD® in do pojava reakcij do 1 meseca v 2 primerih, do 2 mesecev v 4 primerih, do 3 mesecev v 1 primeru, v 1 primeru pa o času niso poročali. LiverTox čas do pojava, krajši od 8 tednov, navaja kot eno od meril za določitev z zdravilom povzročenega imunoalergijskega hepatitisa. Dejstvo, da je v 6 od 7 primerov, o katerih so poročali o času do pojava simptomov, to merilo izpolnjeno, dodatno dokazuje točnost predpostavke, da pojav izpuščaja/urtikarije/alergijskega dermatitisa s sočasno zvišano telesno temperaturo verjetno kaže na z zdravilom povzročeni imunoalergijski hepatitis.

Glede na razpoložljive podatke o tveganju za preobčutljivostno reakcijo, ki vključuje imunoalergijski hepatitis, iz poročil iz literature in tistih iz obdobja trženja s tesno časovno povezanostjo, izboljšanjem simptomov po ukinitvi zdravila in ponovno uvedbo zdravila s ponovitvijo dogodka, vodilna država članica meni, da je vzročna povezava med zdravilom POTABA-GLENWOOD® in preobčutljivostnimi reakcijami, ki vključujejo imunoalergijski hepatitis, vsaj razumno mogoča. Vodilna država članica je sklenila, da je treba informacije o izdelkih, ki vsebujejo kalijev paraminobenzoat, ustrezno spremeniti.

Skupina CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kalijev paraaminobenzoat skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kalijev paraaminobenzoat nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo kalijev paraaminobenzoat, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Priporočamo, da se v informacije o zdravilih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino kalijev paraaminobenzoat, vključijo naslednje spremembe (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~). Spremembe temeljijo na nemških informacijah o zdravilu. Za boljši pregled odstavka 4.4 je treba dodati tudi naslove:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Preobčutljivostne reakcije

Zdravljenje s kalijevim paraaminobenzoatom je treba takoj ukiniti, če se pojavijo alergijske reakcije **ali znaki oziroma simptomi preobčutljivostnih reakcij (med drugim vključno s hudim izpuščajem ali izpuščajem, ki ga spremljajo zvišane vrednosti jetrnih encimov, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah, mehurji, lezije v ustih, edemi in eozinofilija)**, in se ga ne sme znova uvesti.

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem s kalijevim paraaminobenzoatom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), ki se kažejo kot reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali usodni. Ob predpisovanju je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati za pojavom reakcij na koži. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na omenjeno reakcijo, je treba kalijev paraaminobenzoat takoj ukiniti.

Če se je pri bolniku ob uporabi kalijevega paraaminobenzoata pojavil sindrom DRESS, se zdravljenja s to učinkovino pri zadevnem bolniku ne sme več nikoli uvesti.

Uživanje hrane

Nadaljnji vnos kljub bruhanju ali nezadostnemu vnosu hrane lahko privede do hipoglikemije. To je zlasti pomembno, če ima bolnik sladkorno bolezen.

Bolezen ledvic

Zmanjšano delovanje ledvic je povezano s tveganjem za hiperkalemijo. **Kalijev paraaminobenzoat** je zato treba uporabljati previdno v primerih okvarjenega delovanja ledvic in drugih obolenj, ki so pogosto povezana s hiperkaliemijo.

Delovanje jeter

Pri vseh bolnikih, ki pogosto jemljejo **kalijev paraaminobenzoat** (vsaj enkrat na 4 tedene) je treba izvesti teste jetrne funkcije (transaminaze, gama-GT, AP, LDH, bilirubin). Če so vrednosti v izvidih testov jetrne funkcije zvečane, je treba **kalijev paraaminobenzoat** takoj ukiniti.

Poglavje 4.8

Povzetek varnostnega profila:

V povezavi z zdravljenjem s kalijevim paraaminobenzoatom so poročali o reakciji na zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).

Preglednica neželenih učinkov zdravila

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: kožni izpuščaj (eksantem, ekcem, dermatitis, **urtikarija**), pruritis

Neznana pogostnost: Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost:

preobčutljivostne reakcije, vključno z imunoalergijskim hepatitisom (za katerega so značilni zvišana telesna temperatura, izpuščaj, edem, artralgijska/mialgijska, zvečane vrednosti jetrnih encimov) (glejte poglavje 4.4)

Navodilo za uporabo

Poglavje 2

Ne jemljite zdravila POTABA-GLENWOOD®:

- **Če ste po jemanju zdravila POTABA-GLENWOOD® v preteklosti kdaj že imeli hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurje in/ali razjede v ustih.**

Opozorila in previdnostni ukrepi:

Pred začetkom jemanja zdravila POTABA-GLENWOOD® se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Potrebna je posebna previdnost,

...

- **Če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4, zdravilo POTABA-GLENWOOD® prenehajte uporabljati in takoj poišcite zdravniško pomoč.**

Poglavje 4

Zdravilo POTABA-GLENWOOD® prenehajte uporabljati in takoj poišcite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- **Razširjeni izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemski simptomi; sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti za zdravilo).**
- **Alergijske reakcije, vključno s hudim izpuščajem ali izpuščajem, ki ga spremljajo zvečane vrednosti jetrnih encimov, vročina, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah, mehurji, lezije v ustih, otekanje kože.**

Občasni:

Kožni izpuščaj (vključno z razširjenim izpuščajem, ekcemom, vnetjem kože, mrzlico), srbenje

Neznana pogostnost:

Sindrom DRESS ali preobčutljivost za zdravila

(Že vključeno v navodilo za uporabo:

Poglavje 2: *Pri vseh bolnikih, ki jemljejo zdravilo POTABA-GLENWOOD® je treba redno izvajati teste jetrne funkcije – vsaj enkrat mesečno. Če pride do zvečanih vrednosti v izvidih jetrne funkcije je treba zdravilo POTABA-GLENWOOD® takoj ukiniti.*

Poglavje 4: *Alergijski kožni izpuščaj, bolečine v sklepih/mišicah, zvišanje vrednosti jetrnih encimov vse do zlatenice, ki je verjetno posledica preobčutljivostne reakcije)*

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	29. 11. 2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	20. 1. 2021