

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Псевдоефедринът е алфа-адренергичен рецепторен агонист. Неговият механизъм на действие като деконгестант се основава на свиване на разширени артериоли на назалната лигавица и намаляване на кръвния поток, което намалява ринорея и назална конгестия. След перорално приложение на единична доза псевдоефедрин, назална деконгестия настъпва в рамките на 30 минути и продължава 4 до 6 часа.

Лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, се използват за симптоматично облекчаване на запушването на носа или синусите, причинено от простуда, грип, синусит, алергичен риносинусит, вазомоторен ринит и аеротит (баротравматичен отит). В много разрешени лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, които се предлагат в ЕС, псевдоефедрин се комбинира с други активни вещества, например антихистамини, аналгетици и/или антитусивни средства. Тези комбинации служат за облекчаване на множество симптоми при респираторни заболявания. Лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, са одобрени в продължение на няколко десетилетия като лекарства, отпускани само по лекарско предписание (POM), и като лекарства без лекарско предписание (OTC). Лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, се предлагат в повечето държави — членки на ЕС, като по-голямата част от тях са разрешени за употреба на национално равнище, а един чрез централизираната процедура: Aeginaze (деслоратадин 2,5 mg/псевдоефедрин 120 mg). Лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, се използват широко с докладвана експозиция на милиони пациенти годишно.

Ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, при одобрените показания се счита за установена за краткосрочно намаляване на назална конгестия. По отношение на безопасността е известно, че лекарствата, съдържащи псевдоефедрин, са свързани със сърдечносъдови рискове, например хипертония, аритмии, сърдечна недостатъчност, исхемични рискове (преходна исхемична атака, инфаркт на миокарда, цереброваскуларен инцидент, исхемичен колит и исхемична оптична невропатия) или хеморагичен инсулт. Тези нежелани събития са обозначени в продуктовата информация в различна степен. В продуктовата информация за някои лекарствени продукти с псевдоефедрин са включени различни нива на ограничения и предупреждения, за да се намалят тези рискове. Обхватът на информацията, свързана със сърдечносъдовите и мозъчносъдовите рискове, се различава при отделните лекарствени продукти.

Като част от процедурата PSUSA за псевдоефедрин в комбинация с ибупрофен (PSUSA/00001711/202207), приключила през февруари 2023 г., от PRAC са установени нови данни за безопасност, свързани с исхемични мозъчносъдови нежелани реакции, особено спонтанни случаи на PRES и RCVS, в системата за анализ на данни EudraVigilance (EVDAS) и в литературата. Тези исхемични събития са допринесли за натрупването на сериозни рискове от исхемичен характер, наблюдавани във връзка с продукти, съдържащи псевдоефедрин. Поради това се счита, че е необходима задълбочена оценка, за да се оцени влиянието на тези опасения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин. Започната е съответно процедура по сезиране.

Като част от този преглед PRAC поиска от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) на лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, да извършат преглед на литературата, насочен към публикации относно сериозни исхемични неврологични разстройства (с акцент върху свързани с PRES/RCVS събития) след приложение на псевдоефедрин и да предложат мерки за свеждане на риска до минимум с цел предотвратяване или намаляване на рисковете от мозъчносъдови нарушения и други известни исхемични нарушения. PRAC разглежда също така анализ на EudraVigilance (EV), извършен от EMA, и се консултира с експерти в контекста на

заседание на ad-hoc експертна група, за да събере допълнителна информация и техните мнения по въпроса. Като част от тази процедура е получено и становище от трета страна.

На 30 ноември 2023 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CHMP в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

PRAC счита, че данните, разгледани в контекста на тази процедура по сезиране, не поставят под въпрос ефикасността на продуктите, съдържащи псевдоефедрин, тъй като не са предоставени нови данни, които да променят вече установената полза от тези лекарствени продукти при съответните одобрени показания. Мястото в терапията на лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, като симптоматично лечение на настинка/грип и алергичен ринит също е потвърдено от експертите, с които са проведени консултации в рамките на процедурата. По отношение на безопасността PRAC разглежда съвкупността от данни, представени по време на този преглед, във връзка с рисковете от PRES и RCVS в контекста на цялостния профил на безопасност на лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин. Причинно-следствената връзка между псевдоефедрин и PRES и RCVS е оценена и се счита за поне разумно възможна. Тази оценка на причинно-следствената връзка е подкрепена от общо 34 сериозни случая на PRES и RCVS, оценени като вероятно или възможно свързани с псевдоефедрин, литературни статии, описващи псевдоефедрин като провокиращ фактор за PRES и RCVS, заедно с вероятния механизъм на действие на псевдоефедрин при развитието на PRES и RCVS.

PRES е неврологично заболяване, причинено от дисрегулацията на церебралната перфузия. RCVS е медицинско състояние, при което има мултифокална артериална констрикция и дилатация в мозъчносъдовата система. Псевдоефедрин е описан в литературата като активиращ фактор за развитието на PRES и RCVS заедно с други вазоактивни средства. Освен това клиничните данни показват, че псевдоефедрин може да причини зависимо от дозата повишение на кръвното налягане, което е стандартен рисков фактор за сърдечносъдови и мозъчносъдови усложнения, включително PRES и RCVS.

Броят на съобщенията за случаи на PRES или RCVS, определени като свързани с псевдоефедрин ($n = 34$), не се счита за висок при сравнение с високата експозиция на пациентите на псевдоефедрин. Това е подкрепено от експертите, с които бяха проведени консултации по време на процедурата. PRAC обаче отбелязва, че всички докладвани случаи с псевдоефедрин са сериозни, водят до хоспитализация и в 5 от случаите е съобщено за възстановяване с последствия. Освен това PRAC отбелязва, че PRES и RCVS са сериозни състояния, въпреки че обикновено са обратими или разрешени с бърза диагностика и управление. Въпреки че не са наблюдавани в случаите, разгледани във връзка с употребата на псевдоефедрин, все пак са съобщени случаи на необратим или фатален PRES. В допълнение са съобщени животозастрашаващи форми на RCVS с няколко мозъчни инсулти и неконтролиран масивен мозъчен оток (не във връзка с псевдоефедрин). Поради това ранното разпознаване и интервенции са от ключово значение за постигане на благоприятен клиничен резултат от PRES и RCVS. В резултат на това, като се има предвид сериозността на тези синдроми, е важно да се сведе до минимум тяхната поява при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, като се има предвид разумната възможна връзка между употребата на псевдоефедрин и развитието на PRES и RCVS, както е описано по-горе. Следователно продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, трябва да бъде актуализирана, за да се информират медицинските специалисти и пациентите за PRES и RCVS, техните признаци и симптоми и какви действия трябва да се предприемат в случай на поява на реакции (точка 4.4 от КХП и съответния(те) раздел(и) от листовката). В допълнение

нежеланите реакции трябва да се добавят с приблизителна честота „неизвестна“ към продуктовата информация (точка 4.8 от КХП и съответния раздел от листовката).

Конкретно по отношение на рисковите фактори за PRES и RCVS, PRAC отбелязва установената връзка между тежката хипертония и риска от PRES и RCVS, както и известните хипертензивни действия на псевдоефедрин. Счита се, че пациентите с тежка хипертония или неконтролирана хипертония, лекувани с лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, са изложени на повишен риск от развитие на PRES и RCVS. Отделно, в множество статии нарушената бъбречна функция (бъбречно заболяване, остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, краен стадий на бъбречно заболяване и бъбречно увреждане) се съобщава като значим рисков фактор за PRES и RCVS. Псевдоефедрин се екскретира основно от бъбреците. Известно е, че бъбречното увреждане повишава плазмените нива на псевдоефедрин и не трябва да се използва от пациенти с тежко бъбречно увреждане. Следователно пациентите с бъбречно заболяване/бъбречна недостатъчност са изложени на повишен риск от PRES и RCVS при прием на лекарствени продукти с псевдоефедрин. В заключение PRAC счита, че пациентите с тежка или неконтролирана хипертония и пациентите с тежко остро или хронично бъбречно заболяване/бъбречна недостатъчност не трябва да се лекуват с лекарствени продукти с псевдоефедрин и съответно трябва да се добави противопоказание (в точка 4.3 от КХП и съответния(те) раздел(и) от листовката).

Беше одобрено и информационно писмо за медицинските специалисти заедно с план за комуникация, за да се информират съответните медицински специалисти за рисковете от PRES и RCVS с лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, и за одобрените изменения в продуктовата информация.

По време на оценката PRAC обсъди допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, включително образователни материали, карта на пациента и кампании за повишаване на осведомеността на медицинските специалисти. Тези мерки бяха обсъдени и от клиничните експерти, с които бяха проведени консултации по време на процедурата, отделно от мерките, предложени от една от заинтересованите страни. След внимателно разглеждане на наличните доказателства, свързани с рисковете от PRES и RCVS, тези допълнителни мерки не са счестени за пропорционални предвид степента на рисковете. Не са установени нови доказателства по отношение на други известни рискове, свързани с лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, които биха могли да доведат до препоръка на PRAC за допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, освен описаните по-горе. С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, при разрешените му показания остава благоприятно, при условие че бъдат направени препоръчаните изменения в продуктовата информация.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за проследяване на лекарствената безопасност за лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин.
- PRAC разгледа всички налични данни за лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, във връзка с рисковете от PRES и RCVS в контекста на цялостния профил на безопасност на лекарствата. Това включва данните, налични в EudraVigilance, в литературата, както и отговорите на въпросите на PRAC, представени от ПРУ. PRAC

разгледа също така резултата от консултацията с ad-hoc експертна група и представянето на становище от една заинтересована страна.

- PRAC заключи, че ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, е установена при одобрените му показания.
- PRAC заключи, че сериозните реакции като PRES и RCVS са важни идентифицирани рискове, свързани с употребата на лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин.
- PRAC е на мнение, че преразгледаните данни пораждат опасения относно употребата на лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, при пациенти с тежка или неконтролирана хипертония и при пациенти с тежко остро или хронично бъбречно заболяване/бъбречна недостатъчност, и стига до заключението, че употребата на лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, трябва да бъде противопоказана при тези популации пациенти.
- Освен това PRAC заключава, че е необходимо да се актуализира продуктовата информация на тези продукти, за да се отразят настоящите познания за появата на тези реакции и мерките, които трябва да се следват в случай на симптоми или признаци на PRES или RCVS.

С оглед на изложеното по-горе PRAC достигна до заключението, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, е благоприятно при спазване на промените в продуктовата информация, както са описани по-горе.

В резултат на това Комитетът препоръчва условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин, да бъдат изменени.

Комитетът също така одобри съдържанието на информационното писмо за медицинските специалисти, както и комуникационен план за неговото разпространение.

Становище на CHMP

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи псевдоефедрин, остава благоприятно при спазване на измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Поради това CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин.