

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Pseudoefedrin je agonist alfa-adrenergičnih receptora. Njegov mehanizam djelovanja kao dekongestiv temelji se na sužavanju proširenih arteriola nosne sluznice i smanjenju protoka krvi, što smanjuje rinoreju i začepljenost nosa. Nakon oralne primjene jedne doze pseudoefedrina, dekongestija nosa nastupa u roku od 30 minuta i traje od 4 do 6 sati.

Lijekovi koji sadrže pseudoefedrin primjenjuju se za simptomatsko olakšavanje začepljenja nosa ili sinusa uzrokovanog prehladom, gripom, sinusitisom, alergijskim rinitisom, vazomotornim rinitisom i aerotitisom (barotrauma uha). U mnogim odobrenim lijekovima koji sadrže pseudoefedrin i dostupni su u EU-u, pseudoefedrin se kombinira s drugim djelatnim tvarima, kao što su antihistaminici, analgetici i/ili antitusici. Te kombinacije ublažavaju više simptoma kod respiratornih bolesti. Lijekovi koji sadrže pseudoefedrin odobreni su već nekoliko desetljeća kao lijekovi koji se izdaju na recept i kao bezreceptni lijekovi. Lijekovi koji sadrže pseudoefedrin dostupni su u većini država članica EU-a; većina ih je odobrena nacionalnim postupkom, a jedan je odobren centraliziranim postupkom: Aerinaze (desloratadin 2,5 mg / pseudoefedrin 120 mg). Lijekovi koji sadrže pseudoefedrin često se upotrebljavaju, pa je zabilježena izloženost od milijun bolesnika godišnje.

Smatra se da je djelotvornost lijekova koji sadrže pseudoefedrin u odobrenim indikacijama utvrđena za kratkotrajno smanjenje začepljenosti nosa. U pogledu sigurnosti, poznato je da su lijekovi koji sadrže pseudoefedrin povezani s kardiovaskularnim rizicima, kao što su hipertenzija, aritmije, zatajenje srca, ishemijski rizici (prolazni ishemijski napadaj, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, ishemijski kolitis i ishemijska optička neuropatija) ili hemoragijski moždani udar. Ti štetni događaji navedeni su u informacijama o lijeku u različitoj mjeri. U informacije o lijeku za neke lijekove koji sadrže pseudoefedrin uvrštene su različite razine ograničenja i upozorenja radi smanjenja rizika. Opseg informacija koje se odnose na kardiovaskularne i cerebrovaskularne rizike razlikuje se za pojedinačne lijekove.

U okviru postupka PSUSA za pseudoefedrin u kombinaciji s ibuprofenom (PSUSA/00001711/202207), zaključenog u veljači 2023., PRAC je u sustavu za analizu podataka EudraVigilance (EVDAS) i u literaturi utvrdio nove podatke o sigurnosti primjene koji su povezani s ishemijskim cerebrovaskularnim nuspojavama lijeka, a posebice spontanim slučajevima PRES-a i RCVS-a. Ti ishemijski događaji pridonijeli su akumuliranju ozbiljnih rizika ishemijske prirode opaženih u vezi s lijekovima koji sadrže pseudoefedrin. Stoga se smatralo da je potrebna temeljita procjena kako bi se procijenilo koliko ti razlozi za zabrinutost utječu na omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže pseudoefedrin. U skladu s time pokrenut je arbitražni postupak.

U okviru tog pregleda PRAC je zatražio da nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže pseudoefedrin provedu pregled literature, prije svega publikacije o ozbiljnim ishemijskim neurološkim poremećajima (s naglaskom na događaje PRES-a/RCVS-a) nakon primjene pseudoefedrina, te da predlože mjere minimizacije rizika kako bi se spriječili ili umanjili rizici za nastanak cerebrovaskularnih događaja i drugih poznatih ishemijskih događaja. PRAC je također razmotrio analizu sustava EudraVigilance (EV) koju je provela EMA i zatražio savjet stručnjaka tijekom sastanka *ad hoc* stručnom skupinom kako bi prikupio dodatne informacije i saznao njihova stajališta o tom pitanju. U okviru tog postupka informacije je dostavila i treća strana.

PRAC je 30. studenoga 2023. donio preporuku koju je zatim razmotrio CHMP u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

PRAC smatra da podaci pregledani u kontekstu ovog arbitražnog postupka ne dovode u pitanje djelotvornost lijekova koji sadrže pseudoefedrin jer nisu postali dostupni nikakvi novi podaci koji bi utjecali na već utvrđenu korist tih lijekova u njihovim odobrenim indikacijama. Također, stručnjaci čije je mišljenje zatraženo u tom postupku potvrdili su ulogu terapije lijekovima koji sadrže pseudoefedrin za simptomatsko liječenje prehlade/gripe i alergijskog rinitisa. Kad je riječ o sigurnosti primjene, PRAC je pregledao sveukupne podatke dostavljene tijekom tog pregleda u vezi s rizicima od PRES-a i RCVS-a u kontekstu cjelokupnog sigurnosnog profila lijekova koji sadrže pseudoefedrin. Procijenjena je uzročno-posljedična povezanost pseudoefedrina i PRES-a te RCVS-a i ona se smatra barem razumno mogućom. Ta procjena uzročnosti potkrijepljena je s ukupno 34 ozbiljna slučaja PRES-a i RCVS-a za koje se smatra da su vjerojatno ili možda povezani s pseudoefedrinom, člancima iz literature u kojima se pseudoefedrin opisuje kao pokretač za PRES i RCVS, kao i uvjerljivim mehanizmom djelovanja pseudoefedrina u razvoju PRES-a i RCVS-a.

PRES je neurološki poremećaj uzrokovan disregulacijom cerebralne perfuzije. RCVS je medicinsko stanje u kojem postoji multifokalna arterijska konstrikcija i dilatacija u cerebralnoj vaskulaturi. Pseudoefedrin je opisan u literaturi kao čimbenik koji potiče razvoj PRES-a i RCVS-a zajedno s drugim vazoaktivnim agensima. Osim toga, klinički podaci pokazuju da pseudoefedrin može uzrokovati porast krvnog tlaka koji ovisi o dozi, što je standardni čimbenik rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije, uključujući PRES i RCVS.

Broj izvješća o pojedinačnim slučajevima PRES-a ili RCVS-a, za koje je utvrđeno da su povezani s pseudoefedrinom (n = 34), nije se smatrao visokim u usporedbi s visokom izloženošću bolesnika pseudoefedrinu. S time su se složili i stručnjaci čije je mišljenje zatraženo tijekom postupka. Međutim, PRAC skreće pozornost na to da su svi prijavljeni slučajevi povezani s pseudoefedrinom bili ozbiljni, doveli su do hospitalizacije, a u pet slučajeva zabilježen je oporavak s posljedicama. Osim toga, PRAC napominje da su PRES i RCVS ozbiljna stanja, međutim obično reverzibilna ili izlječiva uz brzu dijagnozu i liječenje. Iako nisu uočeni u slučajevima pregledanima u vezi s primjenom pseudoefedrina, ipak su zabilježeni i slučajevi ireverzibilnog ili smrtonosnog PRES-a. Nadalje, prijavljeni su za život opasni oblici RCVS-a s nekoliko moždanih udara i nekontroliranim masivnim edemom mozga (ne u vezi s pseudoefedrinom). Stoga su rano prepoznavanje i intervencija ključni za postizanje povoljnog kliničkog ishoda PRES-a i RCVS-a. Iz toga proizlazi da je s obzirom na ozbiljnost tih sindroma, a na temelju prethodno opisane razumno moguće povezanosti primjene pseudoefedrina i razvoja PRES-a i RCVS-a, važno minimizirati njihovu pojavu u bolesnika koji se liječe lijekovima koji sadrže pseudoefedrin. Slijedom toga, potrebno je ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže pseudoefedrin kako bi se zdravstvene radnike i bolesnike upozorilo na PRES i RCVS, njihove znakove i simptome i upoznalo s mjerama koje je potrebno poduzeti u slučaju da se te reakcije pojave (dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka i odgovarajući dio (ili dijelovi) upute o lijeku). Osim toga, u informacije o lijeku (dio 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka i odgovarajući dio upute o lijeku) potrebno je dodati nuspojave s procijenjenom učestalošću „nepoznato“.

PRAC je, posebice u pogledu čimbenika rizika za PRES i RCVS, upozorio na utvrđenu vezu između teške hipertenzije i rizika od PRES-a i RCVS-a kao i na poznate hipertenzivne učinke pseudoefedrina. Smatra se da su bolesnici s teškom ili nekontroliranom hipertenzijom koji se liječe lijekovima koji sadrže pseudoefedrin izloženi povećanom riziku od razvoja PRES-a i RCVS-a. Osim toga, u više članaka navodi se oštećenje funkcije bubrega (bolest bubrega, akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega, završni stadij bolesti bubrega i oštećenje bubrega) kao značajan čimbenik rizika za nastanak PRES-a i RCVS-a. Pseudoefedrin se izlučuje prvenstveno putem bubrega. Poznato je da oštećenje funkcije bubrega povećava razine pseudoefedrina u plazmi, stoga ga osobe s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smiju uzimati. Zbog toga su bolesnici s bolešću bubrega / zatajenjem bubrega izloženi povećanom riziku od PRES-a i RCVS-a ako uzimaju lijekove koji sadrže pseudoefedrin. Kao zaključak, PRAC smatra

da se bolesnici s teškom ili nekontroliranom hipertenzijom i bolesnici s teškom akutnom ili kroničnom bolešću bubrega / zatajenjem bubrega ne smiju liječiti lijekovima koji sadrže pseudoefedrin te je u skladu s time u informacije o lijeku potrebno dodati kontraindikaciju (dio 4.3. sažetka opisa svojstava lijeka i odgovarajući dio (ili dijelovi) upute o lijeku).

Dogovoreno je i slanje pisma zdravstvenim radnicima, zajedno s komunikacijskim planom, kako bi se relevantne zdravstvene radnike obavijestilo o rizicima od PRES-a i RCVS-a kod primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin i dogovorenim izmjenama informacija o lijeku.

PRAC je tijekom procjene raspravljao o dodatnim mjerama minimizacije rizika, kao što su materijali za obuku, kartice za bolesnike i kampanje za podizanje svijesti zdravstvenih radnika. O tim mjerama raspravljali su i klinički stručnjaci čije je mišljenje zatraženo tijekom postupka, a dio mjera predložio je jedan dionik. Nakon pažljivog razmatranja dostupnih dokaza povezanih s rizicima od PRES-a i RCVS-a, te dodatne mjere nisu se smatrale proporcionalnima s obzirom na veličinu rizika. Nisu utvrđeni nikakvi novi dokazi o drugim poznatim rizicima povezanim s lijekovima koji sadrže pseudoefedrin koji bi mogli dovesti do preporuke PRAC-a za dodatne mjere minimizacije rizika osim onih prethodno opisanih. S obzirom na to, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže pseudoefedrin u odobrenim indikacijama ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu preporučene izmjene.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak iz članka 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka o lijekovima koji sadrže pseudoefedrin.
- PRAC je pregledao sveukupne dostupne podatke o lijekovima koji sadrže pseudoefedrin s obzirom na rizike za nastanak PRES-a i RCVS-a u kontekstu cjelokupnog sigurnosnog profila tih lijekova. To uključuje podatke dostupne u sustavu EudraVigilance i iz literature te odgovore PRAC-a na pitanja koje su dostavili nositelji odobrenja. PRAC je također razmotrio ishod savjetovanja s *ad hoc* stručnom skupinom i prijedloge jednog dionika.
- PRAC je zaključio da je utvrđena djelotvornost lijekova koji sadrže pseudoefedrin u njegovim odobrenim indikacijama.
- PRAC je zaključio da su ozbiljne nuspojave, tj. razvoj PRES-a i RCVS-a, važni utvrđeni rizici povezani s primjenom lijekova koji sadrže pseudoefedrin.
- PRAC smatra da pregledani podaci izazivaju zabrinutost u pogledu primjene lijekova koji sadrže pseudoefedrin u bolesnika s teškom ili nekontroliranom hipertenzijom i u bolesnika s teškom akutnom ili kroničnom bolešću bubrega / zatajenjem bubrega te je zaključio da primjena lijekova koji sadrže pseudoefedrin treba biti kontraindicirana u tim populacijama bolesnika.
- Osim toga, PRAC je zaključio da je potrebno ažurirati informacije o lijeku za te lijekove kako bi se uzelo u obzir trenutačna saznanja o tim nuspojavama i mjere koje treba poduzeti u slučaju pojave simptoma ili znakova PRES-a ili RCVS-a.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže pseudoefedrin ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže pseudoefedrin.

Odbor je također postigao dogovor o sadržaju pisma zdravstvenim radnicima, zajedno s komunikacijskim planom za njegovu distribuciju.

Mišljenje CHMP-a

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za njegovu preporuku.

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže pseudoefedrin ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

CHMP stoga preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže pseudoefedrin.