

Viðauki II
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

Sýndarefedrín (e. pseudoephedrine) er alfa-adrenvirkur viðtakaörvi. Verkunarháttur þess sem bólgueyðandi efni byggir á þrengingu víkkaðra slagæða í nefslímhúð og minnkun á blóðflæði, sem dregur úr nefslímhúð og nefstíflu. Eftir inntöku staks skammts af sýndarefedrín á sér stað losun á nefstíflu innan 30 mínútna og varir í 4 til 6 klst.

Lyf sem innihalda sýndarefedrín eru notuð til að draga úr einkennum nef- eða kinnholustíflu af völdum kvefs, flensu, skútabólgu, ofnæmis nefslímubólgu, æðakvefs og loftbólgu (otitis barotrauma). Í mörgum viðurkenndum lyfjum sem innihalda sýndarefedrín sem eru fáanleg innan ESB er sýndarefedrín blandað með öðrum virkum efnum, svo sem andhistamínunum, verkjalyfjum og/eða hóstalyfjum. Þessar samsetningar virka sem léttir á mörgum einkennum í öndunarfærum. Lyf sem innihalda sýndarefedrín hafa verið samþykkt í nokkra áratugi sem lyfseðilsskyld lyf og lausasölulyf. Lyf sem innihalda sýndarefedrín eru fáanleg í flestum aðildarríkjum ESB, meirihluti þeirra hefur fengið leyfi á landsvísu og eitt í gegnum miðlæga aðferð: Aerinaze (deslóratadín 2,5 mg/sýndarefedrín 120 mg). Lyf sem innihalda sýndarefedrín eru mikið notuð og tilkynnt er um útsetningu fyrir milljónir sjúklinga á ári.

Verkun lyfja sem innihalda sýndarefedrín við leyfðar ábendingar er talin staðfest í skammtímaminnkun á nefstíflu. Hvað varðar öryggi er vitað að lyf sem innihalda sýndarefedrín tengjast hjarta- og æðasjúkdómum eins og háþrýstingi, hjartsláttartruflunum, hjartabilun, blóðþurrðaráhættu (tímabundið blóðþurrðarkast, hjartadrep, heilaæðaslys, ristilbólga og sjóntaugakvilla) eða blæðingaráfalli. Þessar aukaverkanir eru merktar í vöruupplýsingunum í mismiklum mæli. Mismunandi stig takmarkana og viðvarana eru innifalin í vöruupplýsingum sumra sýndarefedrínlyfja til að draga úr þessari áhættu. Umfang upplýsinga sem tengjast hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og heilaæðum er mismunandi eftir einstökum lyfjum.

Sem hluti af PSUSA málsmeðferðinni fyrir sýndarefedrín ásamt íbúprófeni (PSUSA/00001711/202207) sem lauk í febrúar 2023, voru nýjar öryggisupplýsingar tengdar blóðþurrðaraukaverkunum í heila og æðakerfi, einkum sjálfkrafa tilvik PRES og RCVS, auðkennd af PRAC í EudraVigilance gagnagreiningarkerfinu (EVDAS) og í birtum heimildum. Þessir blóðþurrðartilvik stuðluðu að uppsöfnun alvarlegrar hættu af blóðþurrð í tengslum við lyf sem innihalda sýndarefedrín. Þess vegna var talið að ítarlegt mat væri nauðsynlegt til að meta áhrif þessara áhyggjuefna á ávinnings-áhættujafnvægi lyfja sem innihalda sýndarefedrín. Tilvísunarferli var hafið í samræmi við það.

Sem hluti af þessari endurskoðun fór PRAC fram á það við markaðsleyfishafa (e. marketing authorisation holders - MAH) lyfja sem innihalda sýndarefedrín að leggja fram ritrýni sem beindist að ritum um alvarlega blóðþurrðartaugasjúkdóma (með áherslu á PRES/RCVS tilvik) eftir gjöf sýndarefedríns og leggja til ráðstafanir til að lágmarka áhættu til að koma í veg fyrir eða draga úr hættu á heila- og æðasjúkdómum og öðrum þekktum blóðþurrðartilvikum. PRAC skoðaði einnig EudraVigilance (EV) greiningu sem framkvæmd var af Lyfjastofnun Evrópu og hafði samráð við sérfræðinga í tengslum við sérstakan fund sérfræðingahóps, til að afla frekari upplýsinga og skoðana þeirra um málið. Einnig var tekið við umsóknum frá þriðja aðila sem hluta af þessu ferli.

Áhættumatsnefndin um lyfjagát samþykkti tilvísun þann 30. Nóvember 2023 sem var svo skoðuð hjá Lyfjastofnun Evrópu, í samræmi við grein 107k í tilskipun 2001/83/EB.

Samantekt á vísindalegu mati áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar (PRAC)

PRAC taldi að gögnin sem skoðuð voru í tengslum við þessa tilvísunaraðferð draga ekki í efa virkni lyfja sem innihalda sýndarefedrín þar sem engar nýjar upplýsingar voru tiltækar til að breyta þegar staðfestum ávinningi þessara lyfja við viðkomandi samþykktar ábendingar. Staðurinn í meðferð lyfja

sem innihalda sýndarefedrín sem einkenameðferð við kvefi/flensu og ofnæmiskvef var einnig staðfest af sérfræðingum sem leitað var til í aðgerðinni. Að því er varðar öryggi fór PRAC yfir heildargögnin sem lögð voru fram við þessa endurskoðun í tengslum við áhættuna af PRES og RCVS í samhengi við heildaröryggissnið lyfja sem innihalda sýndarefedrín. Orsakatengsl milli sýndarefedríns og PRES og RCVS voru metin og talin a.m.k. möguleg. Þetta mat á orsakasamhengi var stutt af alls 34 alvarlegum tilvikum PRES og RCVS, sem voru metin sem líklega eða hugsanlega tengd sýndarefedrín, fræðigreinar sem lýsa sýndarefedrín sem kveikju fyrir PRES og RCVS, ásamt trúverðugum verkunarhætti sýndarefedríns í þróun á PRES og RCVS.

PRES er taugasjúkdómur sem orsakast af vanstarfsemi heilaf læðis. RCVS er sjúkdómsástand þar sem fjölhreiðra slagæðasamdráttur og útvíkkun er í heilæðum. Sýndarefedrín er lýst sem fellistuðli í þróun PRES og RCVS ásamt öðrum æðavirkum efnum. Auk þess benda klínískar upplýsingar til þess að sýndarefedrín geti valdið skammtaháðri hækkun á blóðþrýstingi, sem er staðlaður áhættuþáttur fyrir fylgikvilla hjarta- og æðasjúkdóma, þ.m.t. PRES og RCVS.

Fjöldi tilvika um PRES eða RCVS sem greindust tengjast sýndarefedrín (n=34) var ekki talinn mikill þegar borið var saman við mikla útsetningu sjúklinga fyrir sýndarefedrín. Þetta var samþykkt af sérfræðingum sem samráð var haft við á meðan á málsmeðferðinni stóð. Hins vegar tók PRAC fram að öll tilvik sýndarefedríns sem tilkynnt var um voru alvarleg, leiddu til innlagnar á sjúkrahús og í 5 tilvikum var greint frá bata með afleiðingum. Að auki benti PRAC á að PRES og RCVS eru alvarlegar aðstæður, en venjulega afturkræfar eða leyst með skjótri greiningu og stjórnun. Þrátt fyrir að þau hafi ekki komið fram í þeim tilvikum sem skoðuð hafa verið í tengslum við notkun sýndarefedríns, hefur engu að síður verið greint frá tilvikum um varanlegt eða banvænt PRES. Að auki hefur verið greint frá lífshættulegum tegundum RCVS með nokkrum tilfellum af heilablóðföllum og ómeðhöndluðum miklum heilabjúg (ekki í tengslum við sýndarefedrín). Snemmbúin viðurkenning og inngríp eru því lykillinn að því að ná fram jákvæðum klínískum niðurstöðum PRES og RCVS. Þar af leiðandi, með hliðsjón af alvarleika þessara heilkenni, er mikilvægt að lágmarka tilvik þeirra hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem innihalda sýndarefedrín, þar sem möguleg tengsl eru á milli sýndarefedrínnotkunar og þróunar PRES og RCVS eins og lýst er hér að ofan þar af leiðandi ætti að uppfæra vöruupplýsingar lyfja sem innihalda sýndarefedrín til að upplýsa heilsugæslulækna og sjúklinga um PRES og RCVS, merki þeirra og einkenni og hvaða ráðstafanir skuli grípa til ef aukaverkanirnar koma fram (SmPC kafli 4.4 og samsvarandi fylgiseðill/fylgiseðlar). Auk þess skal bæta aukaverkunum með áætlaðri tíðni „ekki þekkt“ við lyfjaupplýsingarnar (SmPC kafla 4.8 og samsvarandi fylgiseðill).

Sérstaklega hvað varðar áhættuþætti PRES og RCVS, benti PRAC á tengslin milli alvarlegs háþrýstings og hættu á PRES og RCVS auk þekktra háþrýstingsáhrifa sýndarefedríns. Sjúklingar með alvarlegan háþrýsting eða ómeðhöndlaðan háþrýsting sem fá meðferð með lyfjum sem innihalda sýndarefedrín eru taldir vera í aukinni hættu á að fá PRES og RCVS. Greint er frá skertri nýrnastarfsemi (nýrnasjúkdómur, bráður nýrnaskaði, nýrnabilun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og skert nýrnastarfsemi) sem marktækan áhættuþáttur fyrir PRES og RCVS. Sýndarefedrín skilst aðallega út um nýru. Vitað er að skert nýrnastarfsemi eykur plasmabéttni sýndarefedríns og ætti ekki að nota hjá þeim sem eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þess vegna eru sjúklingar með nýrnasjúkdóm/nýrnabilun í aukinni hættu á að fá PRES og RCVS þegar þeir taka sýndarefedrínlyf. Sem niðurstaða PRAC taldi að sjúklingar með alvarlegan eða ómeðhöndlaðan háþrýsting og sjúklinga með alvarlegan bráðan eða langvinnan nýrnasjúkdóm/nýrnabilun ætti ekki að fá meðferð með sýndarefedrínlyfjum og bæta við frábendingu í samræmi við það (SmPC kafla 4.3 og samsvarandi kaflar í fylgiseðli).

Einnig var samþykkt bein samskipti við heilbrigðisstarfsfólk, ásamt samskiptaáætlun, að upplýsa viðkomandi heilbrigðisstarfsmenn um áhættu af völdum PRES og RCVS með lyfjum sem innihalda sýndarefedrín og samþykktar breytingar á upplýsingum um lyfið.

Frekari ráðstafanir til að lágmarka áhættu voru ræddar af PRAC meðan á matinu stóð, þar á meðal fræðsluefni, sjúklingakort og vitundarherferðir til heilbrigðisstarfsmanna. Þessar ráðstafanir voru einnig ræddar af klínískum sérfræðingum sem leitað var til við aðgerðina og hluti þeirra aðgerða sem einn hagsmunaaðili lagði til. Eftir vandlega athugun á fyrirliggjandi gögnum í tengslum við áhættu af völdum PRES og RCVS voru þessar viðbótarráðstafanir ekki taldar hóflegar miðað við umfang áhættunnar. Engar nýjar greindar vísbendingar komu fram í tengslum við aðra þekkta áhættu í tengslum við lyf sem innihalda sýndarefedrín sem gætu leitt til ráðlegginga PRAC um frekari aðgerðir til að lágmarka áhættu umfram þær sem lýst er hér að framan. Með hliðsjón af framangreindu taldi nefndin að ávinnings- og áhættuhlutfall lyfja sem innihalda sýndarefedrín í leyfðum ábendingum sé áfram hagstætt með fyrirvara um þær breytingar sem mælt er með á lyfjaupplýsingunum.

Forsendur fyrir ráðleggingum áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar

Ástæður fyrir veitingu markaðsleyfis eru eftirfarandi:

- PRAC taldi málsmeðferð samkvæmt 31. gr. tilskipunar 2001/83/EB sem stafaði af lyfjagátargögnum um lyf sem innihalda sýndarefedrín.
- PRAC fór yfir heildarupplýsingar fyrirliggjandi um lyf sem innihalda sýndarefedrín í tengslum við áhættuna af PRES og RCVS í samhengi við heildaröryggisnið lyfjanna. Þessar heildarupplýsingar innihéldu gögn í EudraVigilance, í heimildum, sem og svör við spurningum PRAC sem markaðsleyfishafi lagði fram. PRAC tók einnig tillit til niðurstöðu samráðs við sérstakan sérfræðingahóp og framlagningu frá einum hagsmunaaðila.
- PRAC komst að þeirri niðurstöðu að sýnt hefði verið fram á verkun lyfja sem innihalda sýndarefedrín í samþykktum ábendingum.
- PRAC komst að þeirri niðurstöðu að alvarleg viðbrögð PRES og RCVS séu mikilvægar áhættur sem tengjast notkun lyfja sem innihalda sýndarefedrín.
- PRAC var þeirrar skoðunar að endurskoðuð gögn veki áhyggjur varðandi notkun lyfja sem innihalda sýndarefedrín hjá sjúklingum með alvarlegan eða ómeðhöndlaðan háþrýsting og hjá sjúklingum með alvarlegan bráðan eða langvinnan nýrnasjúkdóm/nýrnabilun og komst að þeirri niðurstöðu að ekki ætti að nota lyf sem innihalda sýndarefedrín hjá þessum sjúklingahópum.
- Að auki komst PRAC að þeirri niðurstöðu að þörf sé á að uppfæra vöruupplýsingar þessara vara til að endurspegla núverandi þekkingu á tilviki þessara aukaverkana og ráðstafanir sem fylgja skal ef einkenni eða merki um PRES eða RCVS koma fram.

Í ljósi framangreinds komst PRAC að þeirri niðurstöðu að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu lyfja, sem innihalda sýndarefedrín, sé hagkvæmt ef breytingar eru gerðar á upplýsingunum um lyfin eins og lýst er að ofan.

Nefndin mælir í kjölfarið með breytingu á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyf sem innihalda sýndarefedrín.

Nefndin samþykkti einnig inntak beinna samskipta heilbrigðisstarfsmanna ásamt samskiptaáætlun um dreifingu þeirra.

Álit Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)

Eftir að hafa farið yfir tilmæli áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar, samþykkir Lyfjastofnun Evrópu almennar niðurstöður áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar og forsendur fyrir tilmælunum.

Þar af leiðandi telur CHMP að ávinnings-áhættujafnvægi lyfja sem innihalda sýndarefedrín sé áfram hagstætt með fyrirvara um breytingar á vöruupplýsingunum sem lýst er hér að ofan.

Því mælir CHMP með breytingu á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyf sem innihalda sýndarefedrín.