

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La pseudoefedrina è un agonista del recettore alfa-adrenergico. Il suo meccanismo d'azione come decongestionante si basa sulla costrizione delle arteriole dilatate della mucosa nasale e sulla riduzione del flusso ematico, con conseguente diminuzione della rinorrea e della congestione nasale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose di pseudoefedrina, la decongestione nasale si verifica entro 30 minuti e persiste per 4-6 ore.

I medicinali contenenti pseudoefedrina sono utilizzati per il trattamento sintomatico della congestione nasale o sinusale causata da raffreddore comune, influenza, sinusite, rinosinusite allergica, rinite vasomotoria e aerotite (barotrauma otitico). In numerosi medicinali autorizzati contenenti pseudoefedrina disponibili nell'UE, la pseudoefedrina è associata ad altri principi attivi, quali antistaminici, analgesici e/o antitussivi. Queste combinazioni trattano più sintomi contemporaneamente nelle condizioni respiratorie. I medicinali contenenti pseudoefedrina sono approvati da diversi decenni come medicinali soggetti a prescrizione medica e medicinali da banco (OTC). I medicinali contenenti pseudoefedrina sono disponibili in gran parte degli Stati membri dell'UE; la maggioranza di tali medicinali è stata autorizzata a livello nazionale e uno tramite la procedura centralizzata: Aerinaze (desloratadina 2,5 mg/pseudoefedrina 120 mg). I medicinali contenenti pseudoefedrina sono ampiamente utilizzati, tanto che l'esposizione segnalata è di milioni di pazienti all'anno.

L'efficacia dei medicinali contenenti pseudoefedrina nelle indicazioni autorizzate è considerata accertata nella riduzione a breve termine della congestione nasale. In termini di sicurezza, è noto che i medicinali contenenti pseudoefedrina sono associati a rischi cardiovascolari quali ipertensione, aritmie, insufficienza cardiaca, rischi ischemici (attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, accidente cerebrovascolare, colite ischemica e neuropatia ottica ischemica) o ictus emorragico. Tali eventi avversi sono indicati in misura variabile nelle informazioni sul prodotto. Nelle informazioni sul prodotto di alcuni medicinali contenenti pseudoefedrina sono inclusi diversi livelli di limitazioni e avvertenze per ridurre questi rischi. La portata delle informazioni relative ai rischi cardiovascolari e cerebrovascolari varia a seconda dei singoli medicinali.

Nell'ambito della procedura PSUSA per la pseudoefedrina in associazione con ibuprofene (PSUSA/00001711/202207) conclusa nel febbraio 2023, il PRAC ha individuato nuovi dati di sicurezza relativi a reazioni avverse cerebrovascolari ischemiche, in particolare casi spontanei di PRES (encefalopatia posteriore reversibile) e RCVS (sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile) nel sistema di analisi dei dati di EudraVigilance (EVDAS) e nella letteratura. Tali eventi ischemici hanno contribuito all'accumulo di gravi rischi di natura ischemica osservati in associazione con prodotti contenenti pseudoefedrina. Si è pertanto ritenuto che fosse necessaria una valutazione approfondita per esaminare l'impatto di tali preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti pseudoefedrina. È stata quindi avviata una procedura di deferimento.

Nell'ambito di questo riesame, il PRAC ha chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti pseudoefedrina di effettuare un riesame della letteratura incentrato su pubblicazioni riguardanti gravi disturbi neurologici ischemici (con particolare attenzione agli eventi PRES/RCVS) a seguito della somministrazione di pseudoefedrina e di proporre misure di riduzione dei rischi per prevenire o mitigare i rischi di eventi cerebrovascolari e di altri eventi ischemici noti. Il PRAC ha inoltre preso in considerazione un'analisi di EudraVigilance (EV) effettuata dall'EMA e ha consultato esperti nell'ambito di una riunione con un gruppo di esperti ad hoc, al fine di raccogliere ulteriori informazioni e i loro pareri sulla questione. Nel contesto di questa procedura è stata ricevuta anche una comunicazione da parte di terzi.

In data 30 novembre 2023 il PRAC ha adottato una raccomandazione, che è stata quindi riesaminata dal CHMP (comitato per i medicinali per uso umano), ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha ritenuto che i dati riesaminati nel contesto della presente procedura di deferimento non mettano in discussione l'efficacia dei prodotti contenenti pseudoefedrina, in quanto non sono stati resi disponibili nuovi dati per modificare il beneficio già accertato di tali medicinali nelle rispettive indicazioni approvate. La collocazione terapeutica dei medicinali contenenti pseudoefedrina come trattamento sintomatico del raffreddore/dell'influenza e della rinite allergica è stata confermata anche dagli esperti consultati nel corso della procedura. Per quanto riguarda la sicurezza, il PRAC ha esaminato la totalità dei dati presentati nel corso della revisione in relazione ai rischi di PRES e RCVS nel contesto del profilo di sicurezza generale dei medicinali contenenti pseudoefedrina. La relazione causale tra pseudoefedrina e PRES e RCVS è stata valutata e ritenuta quanto meno ragionevolmente possibile. Tale valutazione della causalità è stata suffragata da un totale di 34 casi gravi di PRES e RCVS ritenuti come probabilmente o possibilmente correlati alla pseudoefedrina, dagli articoli della letteratura che descrivono la pseudoefedrina come un fattore scatenante di PRES e RCVS, unitamente al plausibile meccanismo d'azione della pseudoefedrina nello sviluppo di PRES e RCVS.

La PRES è un disturbo neurologico causato dalla disregolazione della perfusione cerebrale. La RCVS è un'affezione medica nella quale la vascolarizzazione cerebrale è caratterizzata da una costrizione e una dilatazione arteriose multifocali. La pseudoefedrina è descritta nella letteratura come un fattore precipitante per lo sviluppo di PRES e RCVS insieme ad altri agenti vasoattivi. I dati clinici indicano inoltre che la pseudoefedrina può causare un aumento dose-dipendente della pressione sanguigna, che è un fattore di rischio standard per le complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, tra cui PRES e RCVS.

Il numero di segnalazioni di casi di PRES o RCVS identificati come correlati alla pseudoefedrina ($n = 34$) non è stato ritenuto elevato se confrontato con l'elevata esposizione dei pazienti a questa sostanza. Tale parere è stato concordato dagli esperti consultati nel corso della procedura. Tuttavia, il PRAC ha osservato che tutti i casi segnalati con pseudoefedrina erano gravi, hanno comportato il ricovero ospedaliero e in cinque di essi è stata riferita una guarigione con sequele. Il PRAC ha altresì rilevato che PRES e RCVS sono affezioni gravi, sebbene generalmente reversibili o risolte con una diagnosi e una gestione tempestive. Nonostante non siano stati osservati tra i casi esaminati in associazione all'uso di pseudoefedrina, sono stati tuttavia riportati casi di PRES irreversibile o mortale. Inoltre sono state segnalate forme potenzialmente letali di RCVS con diversi ictus ed edema cerebrale massivo non controllato (non in associazione con pseudoefedrina). Il riconoscimento e gli interventi precoci sono pertanto fondamentali per ottenere un esito clinico favorevole dell'encefalopatia posteriore reversibile e della sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile. Di conseguenza, considerata la gravità di queste sindromi, è importante ridurre al minimo la loro comparsa in pazienti trattati con medicinali contenenti pseudoefedrina, data la ragionevole possibile associazione tra l'uso di pseudoefedrina e lo sviluppo di PRES e RCVS come sopra descritto. Le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti pseudoefedrina devono quindi essere aggiornate per informare gli operatori sanitari e i pazienti in merito alla PRES e alla RCVS, ai loro segni e sintomi e a come agire nel caso in cui si manifestino le reazioni correlate (paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e sezione o sezioni corrispondenti del foglio illustrativo). Inoltre, le reazioni avverse devono essere aggiunte con una frequenza stimata "non nota" alle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e paragrafo corrispondente del foglio illustrativo).

In particolare per quanto riguarda i fattori di rischio per la PRES e la RCVS, il PRAC ha rilevato il legame accertato tra ipertensione grave e il rischio di encefalopatia posteriore reversibile e di sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile, nonché gli effetti ipertensivi noti della pseudoefedrina. I pazienti con ipertensione grave o ipertensione non controllata trattati con medicinali contenenti

pseudoefedrina sono considerati a maggior rischio di sviluppare PRES e RCVS. Separatamente, in diversi articoli, la compromissione della funzione renale (malattia renale, lesione renale acuta, insufficienza renale, malattia renale allo stadio terminale e compromissione renale) è segnalata come un fattore di rischio significativo per la PRES e la RCVS. La pseudoefedrina è escreta principalmente dai reni. È noto che la compromissione renale aumenta i livelli plasmatici di pseudoefedrina e che quest'ultima non deve essere somministrata a pazienti con grave compromissione renale. Pertanto, i pazienti con malattia renale/insufficienza renale presentano un rischio maggiore di PRES e RCVS durante l'assunzione di medicinali contenenti pseudoefedrina. In conclusione, il PRAC ha ritenuto che i pazienti con ipertensione grave o non controllata e i pazienti con grave malattia renale acuta o cronica/insufficienza renale non debbano essere trattati con medicinali a base di pseudoefedrina e che, di conseguenza, debba essere aggiunta una controindicazione (paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e paragrafi corrispondenti del foglio illustrativo).

È stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente a un piano di comunicazione, per informare gli operatori sanitari pertinenti sui rischi di PRES e RCVS con medicinali contenenti pseudoefedrina e sulle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Durante la valutazione il PRAC ha discusso ulteriori misure per ridurre al minimo i rischi, tra cui la distribuzione di materiale informativo, la creazione di una scheda del paziente e campagne di sensibilizzazione rivolte agli operatori sanitari. Tali misure sono state discusse anche dagli esperti clinici consultati durante la procedura e parte delle misure è stata proposta da una parte interessata. Dopo un attento esame delle evidenze disponibili relative ai rischi di PRES e RCVS, tali misure supplementari non sono state ritenute proporzionate alla luce dell'entità dei rischi. Non sono state individuate nuove evidenze relative ad altri rischi noti associati a medicinali contenenti pseudoefedrina che potrebbero indurre il PRAC a raccomandare un'ulteriore misura volta a ridurre al minimo i rischi oltre a quelle sopra descritte. Alla luce di quanto esposto in precedenza, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti pseudoefedrina nelle sue indicazioni autorizzate rimanga favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che:

- il PRAC ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza sui medicinali contenenti pseudoefedrina;
- il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili per i medicinali contenenti pseudoefedrina in relazione ai rischi di PRES e RCVS nel contesto del profilo di sicurezza generale dei medicinali. Ciò includeva i dati disponibili in EudraVigilance, nella letteratura, nonché le risposte alle domande del PRAC presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il PRAC ha inoltre preso in considerazione l'esito della consultazione con un gruppo di esperti ad hoc e i documenti presentati da una parte interessata;
- il PRAC ha concluso che è accertata l'efficacia dei medicinali contenenti pseudoefedrina nelle sue indicazioni approvate;
- ha inoltre concluso che le gravi reazioni di PRES e RCVS sono importanti rischi identificati in relazione all'uso dei medicinali contenenti pseudoefedrina;
- il PRAC ha ritenuto che i dati esaminati sollevino preoccupazioni in merito all'uso di medicinali contenenti pseudoefedrina in pazienti con ipertensione grave o non controllata e in pazienti con grave malattia renale acuta o cronica/insufficienza renale; ha dunque concluso che l'uso di

medicinali contenenti pseudoefedrina debba essere controindicato in queste popolazioni di pazienti;

- inoltre il PRAC ha concluso che vi è la necessità di aggiornare le informazioni sul prodotto di questi medicinali per rispecchiare le attuali conoscenze sulla comparsa delle reazioni in questione e le misure da seguire in caso di sintomi o segni di PRES o RCVS.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio resta favorevole per i medicinali contenenti pseudoefedrina, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto, come sopra descritto.

Il comitato ha quindi raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti pseudoefedrina.

Ha inoltre concordato il contenuto di una comunicazione rivolta agli operatori sanitari unitamente a un piano di comunicazione per la sua distribuzione.

Parere del CHMP

Considerata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali del medesimo e con i motivi della sua raccomandazione.

Il CHMP ritiene quindi che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti pseudoefedrina resti favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto di cui sopra.

Raccomanda pertanto la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti pseudoefedrina.