

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pseidoefedrīns ir alfa adrenoreceptoru agonists. Tā dekongestanta darbības mehānisma pamatā ir deguna gļotādas paplašināto arteriolu sašaurināšanās un asins plūsmas samazināšanās, kā rezultātā samazinās rinoreja un deguna aizlikums. Pēc vienas pseidoefedrīna devas iekšķīgas lietošanas deguna aizlikums samazinās 30 minūšu laikā, un šī iedarbība saglabājas 4–6 stundas.

Pseidoefedrīnu saturošas zāles lieto saaukstēšanās, gripas, sinusīta, alerģiska rinosinusīta, vazomotorā rinīta un aerotīta (barotraumas izraisīta otīta) gadījumā vērojamā deguna vai deguna blakusdobumu aizlikuma simptomātiskai mazināšanai. Daudzās ES pieejamās reģistrētās pseidoefedrīnu saturošās zālēs pseidoefedrīns tiek kombinēts ar citām aktīvajām vielām, piemēram, antihistamīna, pretspāpju un/vai pretklepus līdzekļiem. Šīs kombinācijas elpceļu slimību gadījumā atvieglo vairākus simptomus. Pseidoefedrīnu saturošas zāles jau vairākus gadu desmitus ir apstiprinātas kā receptu un bezreceptu zāles. Pseidoefedrīnu saturošās zāles ir pieejamas lielākajā daļā ES dalībvalstu, un lielākā daļa no tām ir reģistrētas valsts līmenī, bet vienas — izmantojot centralizēto procedūru: *Aerinaze* (desloratadīns 2,5 mg/pseidoefedrīns 120 mg). Pseidoefedrīnu saturošās zāles tiek plaši lietotas, un ir ziņots par iedarbību miljoniem pacientu gadā.

Uzskata, ka pseidoefedrīnu saturošo zāļu efektivitāte, īslaicīgi samazinot deguna aizlikumu, reģistrēto indikāciju gadījumā ir pierādīta. Attiecībā uz drošumu ir zināms, ka pseidoefedrīnu saturošās zāles ir saistītas ar kardiovaskulāro risku, piemēram, hipertensiju, aritmiju, sirds mazspēju, išēmisku risku (īslaicīgu išēmijas lēkmi, MI, cerebrovaskulāro negadījumu, išēmisku kolītu un išēmisku optisko neiropātiju) vai hemorāģisku insultu. Šīs nevēlamās blakusparādības dažādā mērā ir norādītas zāļu informācijā. Lai samazinātu šo risku, dažu pseidoefedrīnu saturošo zāļu informācijā ir iekļauti dažādu līmeņu ierobežojumi un brīdinājumi. Ar kardiovaskulāro un cerebrovaskulāro risku saistītās informācijas apjoms dažādām zālēm atšķiras.

PSUSA procedūras ietvaros attiecībā uz pseidoefedrīnu kombinācijā ar ibuprofēnu (PSUSA/00001711/202207), kas noslēdzās 2023. gada februārī, PRAC *EudraVigilance* datu analīzes sistēmā (EVDAS) un literatūrā identificēja jaunus drošuma datus, kas saistīti ar zāļu išēmiskām cerebrovaskulārām blakusparādībām, jo īpaši spontāniem PRES un RCVS gadījumiem. Šie išēmiskie traucējumi veicināja smagu išēmiska rakstura risku uzkrāšanos, kas tika novēroti saistībā ar pseidoefedrīnu saturošām zālēm. Tāpēc tika uzskatīts, ka ir nepieciešams rūpīgs novērtējums, lai izvērtētu šo bažu ietekmi uz pseidoefedrīnu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecību. Attiecīgi tika uzsākta pārskatīšanas procedūra.

Šīs pārskatīšanas ietvaros PRAC pieprasīja pseidoefedrīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem (RAĪ) pārskatīt literatūru, galveno uzmanību pievēršot publikācijām par nopietniem išēmiskiem neiroloģiskiem traucējumiem (ar uzsvāru uz PRES/RCVS notikumiem) pēc pseidoefedrīna lietošanas, un ierosināt riska mazināšanas pasākumus, lai novērstu vai mazinātu cerebrovaskulāro notikumu un citu zināmu išēmisku notikumu risku. PRAC arī izskatīja EMA veikto *EudraVigilance* (EV) analīzi un konsultējās ar ekspertiem *ad hoc* ekspertu grupas sanāksmes kontekstā, lai apkopotu papildu informāciju un viņu viedokļus par šo jautājumu. Šīs procedūras ietvaros tika saņemts arī trešās personas iesniegums.

PRAC 2023. gada 30. novembrī pieņēma ieteikumu, kuru CHMP pēc tam izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

PRAC uzskatīja, ka šīs pārskatīšanas procedūras kontekstā pārskatītie dati neapšaubā pseidoefedrīnu saturošo zāļu efektivitāti, jo netika iesniegti jauni dati, lai mainītu jau konstatēto ieguvumu no šīm

zālēm attiecīgo reģistrēto indikāciju gadījumā. Pseidoefedrīnu saturošu zāļu nozīmi saaukstēšanās/gripas un alerģiska rinīta simptomātiskā ārstēšanā apstiprināja arī eksperti, ar kuriem procedūras laikā notika konsultācijas. Attiecībā uz drošumu *PRAC* pārskatīja visus šīs pārskatīšanas laikā iesniegtos datus par PRES un RCVS risku pseidoefedrīnu saturošo zāļu vispārējā drošuma profila kontekstā. Cēloņsakarība starp pseidoefedrīnu un PRES un RCVS tika novērtēta un uzskatīta par vismaz pamatoti iespējamu. Šo cēloņsakarības novērtējumu pamatoja pavisam 34 nopietni PRES un RCVS gadījumi, kas novērtēti kā iespējami vai varbūtēji saistīti ar pseidoefedrīnu, literatūras publikācijas, kurās pseidoefedrīns aprakstīts kā PRES un RCVS rašanos ierosinošs faktors, kā arī pseidoefedrīna darbības mehānisms, kas ticami var veicināt PRES un RCVS attīstību.

PRES ir neiroloģiski traucējumi, ko izraisa galvas smadzeņu perfūzijas regulācijas traucējumi. RCVS ir slimība, kuras gadījumā artērijasgalvas smadzeņu asinsvadu sistēmā vairākās vietās ir sašaurinātas un paplašinātas. Pseidoefedrīns literatūrā ir aprakstīts kā PRES un RCVS attīstību veicinošs faktors kopā ar citām vazomotoriskām vielām. Turklāt klīniskie dati liecina, ka pseidoefedrīns var izraisīt no devas atkarīgu asinsspiediena paaugstināšanos, kas ir standarta riska faktors kardiovaskulārām un cerebrovaskulārām komplikācijām, tostarp PRES un RCVS.

Ziņojumu skaits par PRES vai RCVS gadījumiem, kas identificēti kā saistīti ar pseidoefedrīnu (n=34), netika uzskatīts par lielu, salīdzinot ar pseidoefedrīna iedarbībai pakļauto pacientu lielo skaitu. Par to vienojās eksperti, ar kuriem procedūras laikā notika konsultācijas. Tomēr *PRAC* ņēma vērā, ka visi saistībā ar pseidoefedrīna lietošanu ziņotie gadījumi bija nopietni, to dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un piecos gadījumos tika ziņots par atveseļošanās ar sekām. Turklāt *PRAC* ņēma vērā, ka PRES un RCVS ir nopietni stāvokļi, kas parasti ir atgriezeniski vai tiek novērsti, nekavējoties nosakot diagnozi un veicot ārstēšanu. Neskatoties uz to, ka neatgriezenisks vai letāls PRES netika novērots gadījumos, kas aplūkoti saistībā ar pseidoefedrīna lietošanu, tomēr ziņojumi par šādiem traucējumiem tika saņemti. Turklāt ir ziņots par dzīvību apdraudošām RCVS formām ar vairākiem insultiem un nekontrolētu masīvu galvas smadzeņu tūsku (bet ne saistībā ar pseidoefedrīnu). Tāpēc, lai sasniegtu labvēlīgu PRES un RCVS klīnisko iznākumu, izšķiroša nozīme ir agrīnai atpazīšanai un intervencei. Tāpēc, ņemot vērā šo sindromu nopietnību, ir svarīgi līdz minimumam samazināt to sastopamību ar pseidoefedrīnu saturošām zālēm ārstētiem pacientiem, jo saistība starp pseidoefedrīna lietošanu un PRES un RCVS attīstību ir pamatoti iespējama, kā aprakstīts iepriekš. Līdz ar to pseidoefedrīnu saturošo zāļu informācija ir jāatjaunina, lai informētu veselības aprūpes speciālistus un pacientus par PRES un RCVS, to pazīmēm un simptomiem, kā arī to, kā jārikojas reakciju rašanās gadījumā (zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts un attiecīgais(-ie) lietošanas instrukcijas punkts(-i)). Turklāt zāļu informācijai jāpievieno nevēlamās blakusparādības ar biežumu "nav zināms" (zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts un attiecīgais lietošanas instrukcijas punkts).

Jo īpaši attiecībā uz PRES un RCVS riska faktoriem *PRAC* ņēma vērā pierādīto saikni starp smagu hipertensiju un PRES un RCVS risku, kā arī pseidoefedrīna zināmo hipertensīvo ietekmi. Uzskata, ka pacientiem ar smagu vai nekontrolētu hipertensiju, kuri tiek ārstēti ar pseidoefedrīnu saturošām zālēm, ir paaugstināts PRES un RCVS risks. Savstarpēji nesaistīti vairākos rakstos tiek ziņots, ka nieru darbības traucējumi (nieru slimība, akūts nieru bojājums, nieru mazspēja, nieru slimība terminālā stadijā un nieru darbības traucējumi) ir nozīmīgs PRES un RCVS riska faktors. Pseidoefedrīna izvadīšana notiek galvenokārt caur nierēm. Ir zināms, ka nieru darbības traucējumu gadījumā paaugstinās pseidoefedrīna līmenis plazmā, un to nedrīkst lietot pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Tādēļ pacientiem ar nieru slimību/nieru mazspēju, lietojot pseidoefedrīnu saturošas zāles, ir paaugstināts PRES un RCVS risks. Noslēgumā *PRAC* uzskatīja, ka pacientus ar smagu vai nekontrolētu hipertensiju un pacientus ar smagu akūtu vai hronisku nieru slimību/nieru mazspēju nedrīkst ārstēt ar pseidoefedrīnu saturošām zālēm, un attiecīgi ir jāpievieno kontrindikācija (zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā un atbilstošā(-os) lietošanas instrukcijas punktā(-os)).

Tika arī panākta vienošanās par vēstuli veselības aprūpes speciālistiem kopā ar saziņas plānu, lai informētu attiecīgos veselības aprūpes speciālistus par PRES un RCVS risku, lietojot pseidoefedrīnu saturošas zāles, un par saskaņotajiem grozījumiem zāļu informācijā.

Novērtēšanas laikā *PRAC* apsprieda papildu riska mazināšanas pasākumus, tostarp izglītojošos materiālus, pacientu kartīti un veselības aprūpes speciālistu informēšanas kampaņas. Šos pasākumus apsprieda arī klīniskie eksperti, ar kuriem procedūras laikā notika konsultācijas, un daļu no pasākumiem bija ierosinājusi viena ieinteresētā puse. Rūpīgi izvērtējot pieejamos pierādījumus, kas saistīti ar PRES un RCVS risku, šie papildu pasākumi netika uzskatīti par samērīgiem, ņemot vērā riska apmēru. Nebija jaunu identificētu pierādījumu par citiem zināmiem riskiem, kas saistīti ar pseidoefedrīnu saturošām zālēm, pamatojoties uz kuriem *PRAC* varētu sniegt ieteikumus par turpmākiem riska mazināšanas pasākumiem papildus iepriekš aprakstītajiem pasākumiem. Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskatīja, ka pseidoefedrīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība to reģistrēto indikāciju gadījumā vēl aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti ieteiktie grozījumi.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā paredzēto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par pseidoefedrīnu saturošām zālēm.
- *PRAC* pārskatīja visus par pseidoefedrīnu saturošām zālēm pieejamos datus attiecībā uz PRES un RCVS risku saistībā ar zāļu vispārējo drošuma profilu. Tie ietvēra *EudraVigilance* un literatūrā pieejamos datus, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtās atbildes uz *PRAC* jautājumiem. *PRAC* ņēma vērā arī konsultēšanās ar *ad hoc* ekspertu grupu rezultātu un vienas ieinteresētās puses iesniegumu.
- *PRAC* secināja, ka ir pierādīta pseidoefedrīnu saturošu zāļu efektivitāte reģistrēto indikāciju gadījumā.
- *PRAC* secināja, ka PRES un RCVS nopietnās reakcijas ir nozīmīgs identificēts risks, kas saistīti ar pseidoefedrīnu saturošu zāļu lietošanu.
- *PRAC* uzskatīja, ka pārskatītie dati rada bažas par pseidoefedrīnu saturošu zāļu lietošanu pacientiem ar smagu vai nekontrolētu hipertensiju un pacientiem ar smagu akūtu vai hronisku nieru slimību/nieru mazspēju, un secināja, ka pseidoefedrīnu saturošu zāļu lietošana šajās pacientu populācijās būtu kontrindicēta.
- Turklāt *PRAC* secināja, ka nepieciešams atjaunināt šo zāļu informāciju, lai atspoguļotu pašreizējās zināšanas par šo reakciju rašanos un par pasākumiem, kas veicami PRES vai RCVS simptomu vai pazīmju gadījumā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka pseidoefedrīnu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek veiktas iepriekš aprakstītās izmaiņas zāļu informācijā.

Tāpēc Komiteja iesaka mainīt pseidoefedrīnu saturošo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

Komiteja arī vienojās par vēstules veselības aprūpes speciālistam saturu, kā arī par saziņas plānu tās izplatīšanai.

CHMP atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrita *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Tādējādi *CHMP* uzskata, ka pseidoefedrīnu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek veikti iepriekš aprakstītie grozījumi zāļu informācijā.

Tāpēc *CHMP* iesaka mainīt pseidoefedrīnu saturošu zāļu reģistrācijas nosacījumus.