

**Anexa IV**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Pseudoefedrina este un agonist al receptorilor alfa-adrenergici. Mecanismul său de acțiune ca decongestionant se bazează pe constricția arteriolelor dilatate ale mucoasei nazale și pe reducerea fluxului sanguin, ceea ce reduce rinoreea și congestia nazală. După administrarea orală a unei singure doze de pseudoefedrină, decongestia nazală se produce în 30 de minute și persistă timp de 4-6 ore.

Medicamentele care conțin pseudoefedrină sunt utilizate pentru ameliorarea simptomatică a congestiei nazale sau sinusale cauzate de răceală, gripă, sinuzită, rinosinuzită alergică, rinită vasomotorie și aerotită (barotraumă otică). În multe medicamente autorizate care conțin pseudoefedrină și sunt disponibile în UE, pseudoefedrina este combinată cu alte substanțe active, cum ar fi antihistaminice, analgezice și/sau antitusive. Aceste combinații acționează în vederea ameliorării mai multor simptome în afecțiunile respiratorii. Medicamentele care conțin pseudoefedrină sunt aprobate de mai multe decenii ca medicamente eliberate cu prescripție medicală (medicamente POM) și medicamente eliberate fără prescripție medicală (medicamente OTC). Medicamentele care conțin pseudoefedrină sunt disponibile în majoritatea statelor membre ale UE, majoritatea fiind autorizate la nivel național și unul prin procedura centralizată: Aerinaze (desloratadină 2,5 mg/pseudoefedrină 120 mg). Medicamentele care conțin pseudoefedrină sunt utilizate pe scară largă, cu o expunere raportată de milioane de pacienți pe an.

Se consideră că eficacitatea medicamentelor care conțin pseudoefedrină în indicațiile autorizate a fost stabilită în reducerea pe termen scurt a congestiei nazale. În ceea ce privește siguranța, se știe că medicamentele care conțin pseudoefedrină sunt asociate cu riscuri cardiovasculare, cum ar fi hipertensiune, aritmii, insuficiență cardiacă, riscuri ischemice (atac ischemic tranzitoriu, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, colită ischemică și neuropatie optică ischemică) sau accident vascular cerebral hemoragic. Aceste evenimente adverse sunt descrise în informațiile referitoare la produs, în diferite proporții. Pentru a reduce aceste riscuri, sunt incluse diferite niveluri de restricții și avertismente în informațiile referitoare la anumite medicamente care conțin pseudoefedrină. Amploarea informațiilor referitoare la riscurile cardiovasculare și vasculare cerebrale diferă de la un medicament la altul.

Ca parte a procedurii PSUSA pentru pseudoefedrină în asociere cu ibuprofen (PSUSA/00001711/202207), încheiată în februarie 2023, PRAC a identificat noi date privind siguranța referitoare la reacțiile adverse vasculare cerebrale ischemice, în special cazuri spontane de PRES și RCVS, în sistemul de analiză a datelor EudraVigilance (EVDAS) și în literatura de specialitate. Aceste evenimente ischemice au contribuit la acumularea riscurilor severe de natură ischemică observate în asociere cu medicamentele care conțin pseudoefedrină. Prin urmare, s-a considerat că este necesară o evaluare aprofundată pentru a evalua impactul acestor motive de îngrijorare asupra raportului beneficiu-risc al produselor care conțin pseudoefedrină. În consecință, a fost inițiată o procedură de sesizare.

În cadrul acestei revizuirii, PRAC a solicitat titularilor autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor (DAPP) care conțin pseudoefedrină să efectueze o analiză a literaturii de specialitate axată pe publicații privind tulburările neurologice ischemice grave (cu accent pe evenimentele PRES/RCVS) după administrarea pseudoefedrinei și să propună măsuri de reducere la minimum a riscurilor pentru a preveni sau a atenua riscurile de evenimente vasculare cerebrale și ale altor evenimente ischemice cunoscute. De asemenea, PRAC a luat în considerare o analiză EudraVigilance (EV) efectuată de EMA și a consultat experți în contextul unei reuniuni ad-hoc a grupului de experți, pentru a culege informații suplimentare și opiniile acestora cu privire la această chestiune. În cadrul acestei proceduri, s-a primit, de asemenea, o cerere din partea unei părți terțe.

PRAC a adoptat o recomandare la 30 noiembrie 2023, aceasta fiind ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

## Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

PRAC a considerat că datele evaluate în contextul acestei proceduri de sesizare nu pun la îndoială eficacitatea medicamentelor care conțin pseudoefedrină, deoarece nu s-au pus la dispoziție date noi care să schimbe beneficiul deja stabilit al medicamentelor în indicațiile aprobate respective. Poziționarea medicamentelor care conțin pseudoefedrină ca tratament simptomatic al răcelii/gripei și al rinitei alergice a fost, de asemenea, confirmată de experții consultați în cadrul procedurii. În ceea ce privește siguranța, PRAC a analizat toate datele prezentate în cursul acestei reevaluări în legătură cu riscurile PRES și RCVS în contextul profilului general de siguranță al medicamentelor care conțin pseudoefedrină. Relația cauzală dintre pseudoefedrină și PRES și RCVS a fost evaluată și considerată cel puțin posibilă în mod rezonabil. Această evaluare a cauzalității a fost sprijinită de un total de 34 de cazuri grave de PRES și RCVS evaluate ca fiind probabil sau posibil legate de pseudoefedrină, iar articolele din literatura de specialitate descriu pseudoefedrina ca factor declanșator pentru PRES și RCVS, împreună cu mecanismul plauzibil al acțiunii pseudoefedrinei în dezvoltarea PRES și RCVS.

PRES este o boală neurologică cauzată de dereglarea perfuziei cerebrale. RCVS este o afecțiune medicală în care există o constricție arterială multifocală și o dilatare în vasculatura cerebrală. Pseudoefedrina este descrisă în literatura de specialitate ca un factor precipitant pentru dezvoltarea PRES și a RCVS împreună cu alți agenți vasoactivi. În plus, datele clinice indică faptul că pseudoefedrina poate cauza o creștere dependentă de doză a tensiunii arteriale, care este un factor de risc standard pentru complicațiile cardiovasculare și cerebrovasculare, inclusiv PRES și RCVS.

Numărul rapoartelor de caz de PRES sau RCVS identificate ca fiind asociate pseudoefedrinei (n=34) nu a fost considerat ridicat în comparație cu expunerea ridicată a pacienților la pseudoefedrină. Acest lucru a fost recunoscut de experții consultați în cursul procedurii. Cu toate acestea, PRAC a remarcat că toate cazurile raportate cu pseudoefedrină au fost grave, au dus la spitalizare, iar în 5 cazuri a fost raportată recuperarea cu sechele. În plus, PRAC a constatat că PRES și RCVS sunt afecțiuni grave, deși de obicei reversibile sau soluționate prin diagnosticare și tratament prompt. Cu toate acestea, deși nu au fost observate în cazurile examinate în asociere cu utilizarea pseudoefedrinei, au fost raportate cazuri de PRES ireversibile sau fatale. În plus, au fost raportate forme de RCVS amenințătoare de viață asociate cu mai multe accidente vasculare cerebrale și edem cerebral masiv necontrolat (nu în asociere cu pseudoefedrina). Prin urmare, recunoașterea timpurie și intervențiile sunt esențiale pentru obținerea unui rezultat clinic favorabil în PRES și RCVS. Având în vedere gravitatea acestor sindroame, este așadar important să se reducă la minimum apariția lor la pacienții tratați cu medicamente care conțin pseudoefedrină, având în vedere legătura rezonabilă posibilă dintre utilizarea pseudoefedrinei și dezvoltarea PRES și RCVS, conform descrierii de mai sus. În consecință, informațiile referitoare la medicamentele care conțin pseudoefedrină trebuie actualizate pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții cu privire la PRES și RCVS, semnele și simptomele acestora, precum și cu privire la măsurile care trebuie luate în cazul apariției reacțiilor [punctul 4.4 din RCP și punctul (punctele) corespunzător (corespunzătoare) din prospect]. În plus, reacțiile adverse trebuie adăugate cu o frecvență estimată „necunoscută” la informațiile referitoare la produs (punctul 4.8 din RCP și secțiunea corespunzătoare din prospect).

În special în ceea ce privește factorii de risc pentru PRES și RCVS, PRAC a remarcat legătura stabilită între hipertensiunea severă și riscul PRES și RCVS, precum și efectele hipertensive cunoscute ale pseudoefedrinei. Pacienții cu hipertensiune severă sau hipertensiune necontrolată tratați cu medicamente care conțin pseudoefedrină sunt considerați a fi expuși unui risc crescut de a dezvolta PRES și RCVS. Separat, în mai multe articole, insuficiența renală (boală renală, leziune renală acută, funcție renală afectată, boală renală în stadiu terminal și insuficiență renală) este raportată ca factor de risc semnificativ pentru PRES și RCVS. Pseudoefedrina este excretată în principal prin rinichi. Se știe

că insuficiența renală crește nivelurile plasmatice ale pseudoefedrinei și nu trebuie utilizată de persoanele cu insuficiență renală severă. Astfel, pacienții cu boală renală/insuficiență renală prezintă un risc crescut de PRES și RCVS în timpul tratamentului cu medicamente care conțin pseudoefedrină. În concluzie, PRAC a considerat că pacienții cu hipertensiune severă sau necontrolată și pacienții cu boală renală acută sau cronică severă/insuficiență renală nu trebuie tratați cu medicamente care conțin pseudoefedrină și că trebuie adăugată o contraindicație în mod corespunzător [punctul 4.3 din RCP și punctul (punctele) corespunzător (corespunzătoare) din prospect].

De asemenea, s-a convenit asupra unei comunicări directe a profesioniștilor din domeniul sănătății, împreună cu un plan de comunicare, pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății relevanți cu privire la riscurile pe care le prezintă PRES și RCVS cu medicamentele care conțin pseudoefedrină și modificările convenite ale informațiilor referitoare la medicament.

În cursul evaluării, PRAC a discutat și alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv materiale educaționale, un card pentru pacienți și campanii de sensibilizare adresate profesioniștilor din domeniul sănătății. Aceste măsuri au fost discutate și de experții clinici consultați în timpul procedurii și o parte din măsurile propuse de una dintre părțile interesate. După o analiză atentă a dovezilor disponibile referitoare la riscurile de PRES și RCVS, aceste măsuri suplimentare nu au fost considerate proporționale, având în vedere amploarea riscurilor. Nu s-au identificat dovezi noi în legătură cu alte riscuri cunoscute asociate cu medicamentele care conțin pseudoefedrină, care ar putea conduce la recomandarea PRAC de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, în afara celor descrise mai sus. Având în vedere cele de mai sus, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin pseudoefedrină în indicațiile autorizate rămâne favorabil sub rezerva modificărilor recomandate pentru informațiile referitoare la produs.

## **Motivele recomandării PRAC**

Întrucât:

- PRAC a analizat procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, care rezultă din datele de farmacovigilență privind medicamentele care conțin pseudoefedrină.
- PRAC a analizat toate datele disponibile pentru medicamente care conțin pseudoefedrină în legătură cu riscurile de PRES și RCVS în contextul profilului general de siguranță al medicamentelor. Aceasta a inclus date disponibile în baza de date EudraVigilance, în literatura de specialitate, precum și răspunsurile la întrebările PRAC transmise de titularii autorizațiilor de punere pe piață. De asemenea, PRAC a luat în considerare rezultatul consultării cu un grup de experți ad-hoc și o cerere din partea unei părți interesate.
- PRAC a concluzionat că eficacitatea medicamentelor care conțin pseudoefedrină în indicațiile sale aprobate este stabilită.
- PRAC a concluzionat că reacțiile grave asociate cu PRES și RCVS sunt riscuri identificate importante asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin pseudoefedrină.
- PRAC a fost de părere că datele analizate ridică semne de întrebare cu privire la utilizarea medicamentelor care conțin pseudoefedrină la pacienții cu hipertensiune severă sau necontrolată și la pacienții cu boală renală acută sau cronică severă/insuficiență renală și a concluzionat că utilizarea medicamentelor care conțin pseudoefedrină trebuie contraindicată la aceste populații de pacienți.

- În plus, PRAC a concluzionat că este necesar să se actualizeze informațiile referitoare la aceste produse pentru a reflecta cunoștințele actuale privind apariția acestor reacții și măsurile de urmat în cazul simptomelor sau semnelor de PRES sau RCVS.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc în cazul medicamentelor care conțin pseudoefedrină este favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs, conform descrierii de mai sus.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin pseudoefedrină.

De asemenea, comitetul a aprobat conținutul unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu un plan de comunicare pentru distribuția sa.

### **Avizul CHMP**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin pseudoefedrină rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin pseudoefedrină.