

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Pseudoefedrín je agonista alfa-adrenergých receptorov. Jeho mechanizmus účinku ako dekonjestíva je založený na zúžení rozšírených arteriol nosovej sliznice a znížení prietoku krvi, čo zmiernuje nádchu a upchatie nosa. Po perorálnom podaní jednej dávky pseudoefedrínu dochádza k dekonjescii nosa do 30 minút, ktorá pretrváva 4 až 6 hodín.

Lieky obsahujúce pseudoefedrín sa používajú na symptomatickú úľavu od upchatia nosa alebo prínosových dutín spôsobeného bežným prechladnutím, chrípkou, zápalom prínosových dutín, alergickou rinosinuitídou, vazomotorickou rinitídou a aerotitídou (otitis barotrauma). V mnohých povolených liekoch obsahujúcich pseudoefedrín dostupných v EÚ je pseudoefedrín kombinovaný s inými účinnými látkami, ako sú antihistaminiká, analgetiká a/alebo antitusiká. Tieto kombinácie pôsobia ako úľava od viacerých symptómov pri respiračných ochoreniach. Lieky obsahujúce pseudoefedrín sú už niekoľko desaťročí schválené ako lieky viazané na lekársky predpis (POM) a voľnopredajné lieky (OTC). Lieky obsahujúce pseudoefedrín sú dostupné vo väčšine členských štátov EÚ, pričom väčšina z nich bola schválená na vnútroštátnej úrovni a jeden prostredníctvom centralizovaného postupu: Aerinaze (desloratadín 2,5 mg/pseudoefedrín 120 mg). Lieky obsahujúce pseudoefedrín sa používajú bežne, s uvádzanou expozíciou milióny pacientov ročne.

Účinnosť liekov obsahujúcich pseudoefedrín v schválených indikáciách sa považuje za preukázanú pri krátkodobom zmiernení upchatia nosa. Z hľadiska bezpečnosti je známe, že lieky obsahujúce pseudoefedrín súvisia s kardiovaskulárnymi rizikami, ako sú hypertenzia, arytmie, srdcové zlyhávanie, ischemické riziká (prechodný ischemický atak, infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda, ischemická kolitída a ischemická neuropatia zrakového nervu) alebo hemoragická cievna mozgová príhoda. Tieto nežiaduce udalosti sú v rôznej miere uvedené v informáciách o lieku. V informáciách o lieku pre niektoré lieky obsahujúce pseudoefedrín sú uvedené rôzne úrovne obmedzení a upozornení s cieľom znížiť tieto riziká. Rozsah informácií týkajúcich sa kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych rizík sa pri jednotlivých liekoch líši.

V rámci konania PSUSA pre pseudoefedrín v kombinácii s ibuprofénom (PSUSA/00001711/202207) ukončeného vo februári 2023 výbor PRAC identifikoval v systéme analýzy údajov EudraVigilance (EVDAS) a v literatúre nové údaje o bezpečnosti súvisiace s ischemickými cerebrovaskulárnymi nežiaducimi liekovými reakciami, najmä spontánnymi prípadmi PRES a RCVS. Tieto ischemické udalosti prispeli ku kumulácii závažných rizík ischemickej povahy pozorovaných v súvislosti s liekmi obsahujúcimi pseudoefedrín. Preto sa usúdilo, že na posúdenie vplyvu týchto výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich pseudoefedrín je potrebné dôkladné posúdenie. V súlade s tým sa začalo konanie o postúpenej veci.

V rámci tohto preskúmania výbor PRAC požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce pseudoefedrín, aby vypracovali prehľad literatúry zameraný na publikácie týkajúce sa závažných ischemických neurologických porúch (so zameraním na udalosti PRES/RCVS) po podaní pseudoefedrínu a navrhli opatrenia na minimalizáciu rizík s cieľom predísť rizikám cerebrovaskulárnych udalostí a iným známym ischemickým udalostiam alebo ich zmierniť. Výbor PRAC vzal na vedomie tiež analýzu EudraVigilance (EV), ktorú vykonala agentúra EMA, a konzultoval s odborníkmi v rámci zasadnutia skupiny odborníkov ad-hoc s cieľom získať ďalšie informácie a ich názory na túto záležitosť. V rámci tohto konania bolo prijaté aj podanie tretej strany.

Výbor PRAC prijal 30. novembra 2023 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC usúdil, že údaje preskúmané v kontexte tohto konania o postúpenej veci nespochybňujú účinnosť liekov obsahujúcich pseudoefedrín, keďže nie sú k dispozícii žiadne nové údaje na zmenu už stanoveného prínosu týchto liekov v príslušných schválených indikáciách. Miesto liekov obsahujúcich pseudoefedrín v terapii ako symptomatickej liečby prechladnutia/chrípky a alergickej nádchy potvrdili tiež odborníci, s ktorými sa konzultovalo v rámci tohto konania. Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor PRAC preskúmal všetky údaje predložené počas tohto preskúmania v súvislosti s rizikami PRES a RCVS v kontexte celkového bezpečnostného profilu liekov obsahujúcich pseudoefedrín. Posúdila sa príčinná súvislosť medzi pseudoefedrínom a PRES a RCVS a považuje sa prinajmenšom za odôvodnene možnú. Toto posúdenie príčinnej súvislosti bolo podporené celkovo 34 závažnými prípadmi PRES a RCVS posúdenými ako pravdepodobne alebo možno súvisiace s pseudoefedrínom, článkami v literatúre opisujúcimi pseudoefedrín ako spúšťač PRES a RCVS, spolu s pravdepodobným mechanizmom účinku pseudoefedrínu pri vzniku PRES a RCVS.

PRES je neurologická porucha spôsobená dysreguláciou mozgovej perfúzie. RCVS je ochorenie, pri ktorom dochádza k multifokálnemu zúženiu a rozšíreniu tepien v mozgovom riečisku. Pseudoefedrín sa v literatúre opisuje ako precipitačný faktor rozvoja PRES a RCVS spolu s inými vazoaktívnymi látkami. Okrem toho klinické údaje naznačujú, že pseudoefedrín môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku v závislosti od dávky, čo je štandardný rizikový faktor kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych komplikácií vrátane PRES a RCVS.

Počet hlásených prípadov PRES alebo RCVS identifikovaných v súvislosti s pseudoefedrínom ($n = 34$) sa nepovažoval za vysoký v porovnaní s vysokou expozíciou pacientov pseudoefedrínu. Zhodli sa na tom odborníci, s ktorými sa konzultovalo počas konania. Výbor PRAC však konštatoval, že všetky hlásené prípady s pseudoefedrínom boli závažné, viedli k hospitalizácii a v 5 prípadoch bolo hlásené uzdravenie s následkami. Okrem toho výbor PRAC uviedol, že PRES a RCVS sú závažné stavy, ktoré sú zvyčajne reverzibilné alebo sa vyriešia rýchlou diagnostikou a liečbou. Napriek tomu, že sa nepozorovali v skúmaných prípadoch v súvislosti s použitím pseudoefedrínu, boli hlásené ireverzibilné alebo smrteľné prípady PRES. Okrem toho boli hlásené život ohrozujúce formy RCVS s viacerými mozgovými príhodami a nekontrolovaným masívnym edémom mozgu (nie v súvislosti s pseudoefedrínom). Včasné rozpoznanie a intervencie sú preto kľúčové na dosiahnutie priaznivého klinického výsledku PRES a RCVS. Vzhľadom na závažnosť týchto syndrómov je preto dôležité minimalizovať ich výskyt u pacientov liečených liekmi obsahujúcimi pseudoefedrín vzhľadom na opodstatnenú možnú súvislosť medzi použitím pseudoefedrínu a vznikom PRES a RCVS, ako je opísané vyššie. Informácie o lieku pre lieky obsahujúce pseudoefedrín je preto potrebné aktualizovať tak, aby informovali zdravotníckych pracovníkov a pacientov o PRES a RCVS, ich prejavoch a príznakoch, a o opatreniach, ktoré treba prijať v prípade výskytu týchto reakcií (časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku a príslušné časti písomnej informácie pre používateľa). Okrem toho je do informácií o lieku potrebné doplniť nežiaduce reakcie s odhadovanou frekvenciou „neznáma“ (časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku a príslušná časť písomnej informácie pre používateľa).

Pokiaľ ide o rizikové faktory PRES a RCVS, výbor PRAC poukázal najmä na zistenú súvislosť medzi závažnou hypertenziou a rizikom PRES a RCVS, ako aj na známe hypertenzné účinky pseudoefedrínu. Pacienti so závažnou hypertenziou alebo nekontrolovanou hypertenziou liečení liekmi obsahujúcimi pseudoefedrín sa považujú za pacientov so zvýšeným rizikom vzniku PRES a RCVS. Samostatne sa vo viacerých článkoch uvádza zhoršená funkcia obličiek (ochorenie obličiek, akútne poškodenie obličiek, zlyhanie obličiek, konečné štádium ochorenia obličiek a porucha funkcie obličiek) ako významný rizikový faktor pre PRES a RCVS. Pseudoefedrín sa vylučuje predovšetkým obličkami. Je známe, že porucha funkcie obličiek zvyšuje plazmatickú hladinu pseudoefedrínu, preto by ho nemali užívať osoby so závažnou poruchou funkcie obličiek. Preto existuje u pacientov s ochorením obličiek/zlyhaním obličiek pri užívaní liekov obsahujúcich pseudoefedrín zvýšené riziko PRES a RCVS. Výbor PRAC dospel

k záveru, že pacienti so závažnou alebo nekontrolovanou hypertenziou a pacienti so závažným akútnym alebo chronickým ochorením obličiek/zlyhaním obličiek by nemali byť liečení liekmi obsahujúcimi pseudoefedrín, pričom je potrebné pridať príslušnú kontraindikáciu (časť 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku a príslušné časti písomnej informácie pre používateľa).

Bola tiež schválená priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi spolu s plánom komunikácie na informovanie príslušných zdravotníckych pracovníkov o rizikách PRES a RCVS pri liekoch obsahujúcich pseudoefedrín a o schválených zmenách v informáciách o lieku.

Výbor PRAC počas posudzovania diskutoval o ďalších opatreniach na minimalizáciu rizík vrátane vzdelávacích materiálov, karty pre pacientov a kampaní na zvyšovanie informovanosti zdravotníckych pracovníkov. O týchto opatreniach diskutovali aj klinickí odborníci, s ktorými sa konzultovalo počas konania, a boli súčasťou opatrení navrhnutých jednou zo zainteresovaných strán. Po dôkladnom zvážení dostupných dôkazov týkajúcich sa rizík PRES a RCVS sa tieto dodatočné opatrenia nepovažovali za primerané vzhľadom na veľkosť rizík. Neboli zistené žiadne nové dôkazy týkajúce sa iných známych rizík spojených s liekmi obsahujúcimi pseudoefedrín, ktoré by mohli viesť k odporúčaní výboru PRAC na ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík okrem vyššie uvedených. Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich pseudoefedrín vo schválených indikáciách ostáva priaznivý s podmienkou odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov o liekoch obsahujúcich pseudoefedrín,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje pre lieky obsahujúce pseudoefedrín v súvislosti s rizikami PRES a RCVS v kontexte celkového bezpečnostného profilu týchto liekov. Zahŕňalo to údaje dostupné v systéme EudraVigilance, v literatúre, ako aj odpovede na otázky výboru PRAC, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie výsledok konzultácie so skupinou odborníkov ad-hoc a podanie jednej zo zainteresovaných strán,
- výbor PRAC dospel k záveru, že účinnosť liekov obsahujúcich pseudoefedrín-v schválených indikáciách je potvrdená,
- výbor PRAC dospel k záveru, že závažné reakcie PRES a RCVS sú dôležitými identifikovanými rizikami súvisiacimi s používaním liekov obsahujúcich pseudoefedrín,
- výbor PRAC zastával názor, že preskúmané údaje vyvolávajú obavy týkajúce sa používania liekov obsahujúcich pseudoefedrín-u pacientov so závažnou alebo nekontrolovanou hypertenziou a u pacientov so závažným akútnym alebo chronickým ochorením obličiek/zlyhaním obličiek, a dospel k záveru, že používanie liekov obsahujúcich pseudoefedrín by malo byť u týchto skupín pacientov kontraindikované,
- Okrem toho výbor PRAC dospel k záveru, že je potrebné aktualizovať informácie o lieku pre tieto lieky tak, aby odrážali súčasné poznatky o výskyte týchto reakcií a o opatreniach, ktoré treba dodržiavať v prípade príznakov alebo prejavov PRES alebo RCVS.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich pseudoefedrín je priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce pseudoefedrín.

Výbor schválil tiež obsah priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi spolu s plánom komunikácie na jeho distribúciu.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich pseudoefedrín ostáva priaznivý s podmienkou vyššie opísaných zmien v informáciách o lieku.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce pseudoefedrín.