

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Psevdoefedrin je agonist adrenergičnih receptorjev alfa. Njegov mehanizem delovanja kot dekongestiv temelji na zoženju razširjenih arteriol nosne sluznice in zmanjšanju pretoka krvi, kar zmanjšuje izcedek iz nosu (rinorejo) in zamašenost nosu. Po peroralni uporabi enkratnega odmerka psevdoefedrina se nos odmaši v 30 minutah, učinek pa traja od 4 do 6 ur.

Zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, se uporabljajo za simptomatsko lajšanje zamašenosti nosu ali sinusov, ki jo povzročajo prehlad, gripa, sinuzitis, alergijski rinosinuzitis, vazomotorični rinitis in aerotitis (otitis barotrauma). V številnih odobrenih zdravilih, ki vsebujejo psevdoefedrin in so na voljo v EU, je psevdoefedrin prisoten v kombinaciji z drugimi učinkovinami, kot so antihistaminiki, analgetiki in/ali antitusiki. Te kombinacije se uporabljajo za lajšanje več simptomov pri respiratornih stanjih. Zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, so že več desetletij odobrena kot zdravila na recept in zdravila brez recepta. Zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, so na voljo v večini držav članic EU; večina je bila odobrena na nacionalni ravni, eno pa po centraliziranem postopku: zdravilo Aerinaze (desloratadin 2,5 mg/psevdoefedrin 120 mg). Zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, se pogosto uporabljajo, pri čemer poročajo o izpostavljenosti milijonov bolnikov na leto.

Učinkovitost zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, pri odobrenih indikacijah velja za dokazano pri kratkoročnem zmanjševanju zamašenosti nosu. Z vidika varnosti je znano, da so zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, povezana s srčno-žilnimi tveganji, kot so hipertenzija, aritmije, srčno popuščanje, ishemična tveganja (prehodni ishemični napad, miokardni infarkt, cerebrovaskularni inzult, ishemični kolitis in ishemična optična nevropatija) ali hemoragična možganska kap. Ti neželeni dogodki so v informacijah o zdravilu navedeni v različnem obsegu. Za zmanjšanje teh tveganj so v informacije o zdravilu za nekatera zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, vključene različne stopnje omejitev in opozoril. Obseg informacij, povezanih s srčno-žilnimi in možgansko-žilnimi tveganji, se med posameznimi zdravili razlikuje.

V okviru postopka PSUSA za psevdoefedrin v kombinaciji z ibuprofenom (PSUSA/00001711/202207), ki je bil zaključen februarja 2023, je odbor PRAC v sistemu za analizo podatkov EudraVigilance (EVDAS) in v literaturi našel nove podatke o varnosti, povezane z ishemičnimi možgansko-žilnimi neželenimi učinki, zlasti spontanimi primeri posteriornega reverzibilnega encefalopatičnega sindroma (PRES) in reverzibilnega cerebralnega vazokonstriktorskega sindroma (RCVS). Ti ishemični dogodki so prispevali k kopičenju hudih tveganj ishemične narave, ki so jih opazili v povezavi z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin. Zato se je štelo, da je potrebna temeljita ocena vpliva teh pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin. V skladu s tem je bil sprožen napotitveni postopek.

Odbor PRAC je v okviru tega pregleda od imetnikov dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin, zahteval pregled literature, osredotočen na objave o resnih ishemičnih nevroloških motnjah (s poudarkom na dogodkih PRES/RCVS) po dajanju psevdoefedrina, in predlog ukrepov za zmanjšanje tveganja za preprečevanje ali zmanjšanje tveganj za možgansko-žilne dogodke in druge znane ishemične dogodke. Odbor PRAC je proučil tudi analizo zbirke podatkov EudraVigilance, ki jo je opravila agencija EMA, in se posvetoval s strokovnjaki v okviru ad hoc sestanka strokovne skupine, da bi zbral dodatne informacije in njihova stališča o tej zadevi. V okviru tega postopka je bil prejet tudi prispevek tretjih oseb.

Odbor PRAC je 30. novembra 2023 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Odbor PRAC je menil, da podatki, pregledani v okviru tega napotitvenega postopka, ne porajajo dvomov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, saj niso bili na voljo novi podatki, na podlagi katerih bi se spremenile že ugotovljene koristi teh zdravil pri zadevnih odobrenih indikacijah. Mesto zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, v sklopu simptomatskega zdravljenja prehlada/gripe in alergijskega rinitisa so potrdili tudi strokovnjaki, s katerimi so se posvetovali v okviru postopka. Kar zadeva varnost, je odbor PRAC pregledal vse podatke v zvezi s tveganji za PRES in RCVS, predložene med tem pregledom, v okviru splošnega varnostnega profila zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin. Ocenili so vzročno povezavo med psevdoefedrinom ter PRES in RCVS ter presodili, da zanjo obstaja vsaj razumna možnost. To oceno vzročnosti je podprlo skupno 34 resnih primerov PRES in RCVS, za katere je bilo ocenjeno, da so verjetno ali morebiti povezani s psevdoefedrinom, članki iz literature, ki opisujejo psevdoefedrin kot sprožilec za PRES in RCVS, skupaj z verjetnim mehanizmom delovanja psevdoefedrini pri razvoju PRES in RCVS.

PRES je nevrološka motnja, ki jo povzročajo motnje uravnavanja možganske perfuzije. RCVS je bolezensko stanje, pri katerem pride do multifokalne zožitve arterij in dilatacije v možganskem ožilju. Psevdoefedrin je skupaj z drugimi vazoaktivnimi učinkovinami v literaturi opisan kot sprožilni dejavnik za razvoj PRES in RCVS. Poleg tega klinični podatki kažejo, da lahko psevdoefedrin povzroči od odmerka odvisno povečanje krvnega tlaka, kar je standardni dejavnik tveganja za srčno-žilne in možgansko-žilne zaplete, vključno s PRES in RCVS.

Število poročil o primerih PRES ali RCVS, za katere je bilo ugotovljeno, da so povezani s psevdoefedrinom ($n = 34$), se v primerjavi z visoko izpostavljenostjo bolnikov psevdoefedrinu ni štelo za veliko. S tem so se strokovnjaki, s katerimi so se posvetovali med postopkom, strinjali. Vendar je odbor PRAC ugotovil, da so bili vsi prijavljeni primeri s psevdoefedrinom resni in so privedli do hospitalizacije, v petih primerih pa so poročali o okrevanju s posledicami. Poleg tega je odbor PRAC ugotovil, da sta PRES in RCVS resni stanji, čeprav sta običajno ob takojšnji diagnozi in obravnavo reverzibilni oziroma mineta. Kljub temu, da v primerih, ki so jih pregledali v povezavi z uporabo psevdoefedrini, niso opazili nereverzibilnih ali smrtnih PRES, so o takih primerih kljub temu poročali. Poleg tega so poročali o smrtno nevarnih oblikah RCVS z več možganskimi kapmi in nenadzorovanim obsežnim možganskim edemom (ne v povezavi s psevdoefedrinom). Zgodnje prepoznavanje in ukrepanje sta zato ključna za doseganje ugodnega kliničnega izida pri PRES in RCVS. Zato je ob upoštevanju resnosti teh sindromov pomembno čim bolj zmanjšati njihovo pojavnost pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin, glede na razumno možno povezavo med uporabo psevdoefedrini in razvojem PRES in RCVS, kot je opisano zgoraj. Zato je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, posodobiti ter obvestiti zdravstvene delavce in bolnike o PRES in RCVS, njihovih znakih in simptomih ter ukrepih, ki jih je treba sprejeti, če se pojavijo neželeni učinki (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezno(-a) poglavje(-a) navodila za uporabo). Poleg tega je treba v informacije o zdravilu dodati neželene učinke z ocenjeno pogostnostjo „neznan“ (poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezno poglavje navodila za uporabo).

Odbor PRAC je zlasti v zvezi z dejavniki tveganja za PRES in RCVS opozoril na ugotovljeno povezavo med hudo hipertenzijo in tveganjem za PRES in RCVS ter na znane hipertenzivne učinke psevdoefedrini. Pri bolnikih s hudo hipertenzijo ali nenadzorovano hipertenzijo, zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin, obstaja povečano tveganje za razvoj PRES in RCVS. Ločeno so v več člankih poročali o okvarjenem delovanju ledvic (ledvična bolezen, akutna poškodba ledvic, ledvična odpoved, končna ledvična odpoved in ledvična okvara) kot pomembnem dejavniku tveganja za PRES in RCVS. Psevdoefedrin se večinoma izloča prek ledvic. Znano je, da ledvična okvara povečuje plazemske koncentracije psevdoefedrini, zato se ta ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Zato pri bolnikih z ledvično boleznijo/ledvično odpovedjo pri jemanju zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, obstaja povečano tveganje za PRES in RCVS. Odbor PRAC je zaključil, da se bolniki s hudo ali

nenadzorovano hipertenzijo in bolniki s hudo akutno ali kronično ledvično boleznijo/ledvično odpovedjo ne smejo zdraviti z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin, zato je treba dodati ustrezno kontraindikacijo (poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezna poglavja navodila za uporabo).

Sprejet je bil dogovor o neposrednem obvestilu za zdravstvene delavce, skupaj z načrtom obveščanja, z namenom obveščanja zadevnih zdravstvenih delavcev o tveganjih za PRES in RCVS pri zdravilih, ki vsebujejo psevdoefedrin, in dogovorjenih spremembah informacij o zdravilu.

Med ocenjevanjem je odbor PRAC razpravljal o nadaljnjih ukrepih za zmanjšanje tveganja, vključno z izobraževalnim gradivom, kartico za bolnike in kampanjami za ozaveščanje zdravstvenih delavcev. O teh ukrepih so razpravljali tudi klinični strokovnjaki, s katerimi so se posvetovali med postopkom, in o delu ukrepov, ki jih je predlagala ena zainteresirana stran. Po skrbni proučitvi razpoložljivih dokazov, povezanih s tveganji za PRES in RCVS, ti dodatni ukrepi niso bili ocenjeni kot sorazmerni glede na obseg tveganj. Ni bilo novih ugotovljenih dokazov v zvezi z drugimi znanimi tveganji, povezanimi z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin, ki bi lahko privedli do priporočila odbora PRAC za nadaljnje ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki bi presegali zgoraj opisane ukrepe. Glede na navedeno je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, pri odobrenih indikacijah še vedno ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki izhaja iz farmakovigilancijskih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo psevdoefedrin;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke za zdravila, ki vsebujejo psevdoefedrin, v zvezi s tveganji, povezanimi s PRES in RCVS, v okviru splošnega varnostnega profila zdravil. To je vključevalo podatke, ki so bili na voljo v zbirki EudraVigilance in v literaturi, ter odgovore na vprašanja odbora PRAC, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom. Odbor PRAC je proučil tudi izid posvetovanja z ad hoc strokovno skupino in prispevek ene zainteresirane strani;
- odbor PRAC je zaključil, da je učinkovitost zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, pri odobrenih indikacijah dokazana;
- odbor PRAC je sklenil tudi, da sta resna neželena učinka PRES in RCVS pomembni ugotovljeni tveganji, povezani z uporabo zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin;
- odbor PRAC je menil, da pregledani podatki vzbujajo pomisleke o uporabi zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, pri bolnikih s hudo ali nenadzorovano hipertenzijo in bolnikih s hudo akutno ali kronično ledvično boleznijo/ledvično odpovedjo, ter zaključil, da mora biti uporaba zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, pri teh skupinah bolnikov kontraindicirana;
- odbor PRAC je zaključil, da je treba posodobiti informacije o zdravilu za ta zdravila, da bodo odražale sedanje znanje o pojavu teh učinkov in ukrepe, ki jih je treba upoštevati v primeru simptomov ali znakov PRES ali RCVS.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Posledično je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin.

Odbor se je prav tako dogovoril o vsebini neposrednega obvestila za zdravstvene delavce, skupaj z načrtom obveščanja za njegovo distribucijo.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo odbora PRAC.

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo psevdoefedrin, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo psevdoefedrin.