

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Pseudoefedrin är en alfa-adrenerg receptoragonist. Dess verkningsmekanism som avsvällande medel bygger på konstriktion av vidgade arterioler i nässlemhinnan och minskning av blodflödet, vilket gör att rinorré (rinnsnuva) och nästäppa minskar. En oral administrering av en enkeldos pseudoefedrin ger en avsvällande effekt i näsan inom 30 minuter, vilken kvarstår i 4–6 timmar.

Pseudoefedrin-innehållande läkemedel används för symtomatisk lindring av nästäppa eller täppta bihålor orsakade av förkylning, influensa, sinusit, allergisk rinosinuit, vasomotorisk rinit och aerotit (barotraumatisk otit). I många godkända pseudoefedrin-innehållande läkemedel som är tillgängliga i EU kombineras pseudoefedrin med andra aktiva substanser, såsom antihistaminer, analgetika och/eller hostdämpande medel. Dessa kombinationer verkar som multisymtomlindring vid luftvägssjukdomar. Pseudoefedrin-innehållande läkemedel har varit godkända i flera årtionden för försäljning som receptbelagda läkemedel och receptfria läkemedel. Pseudoefedrin-innehållande läkemedel finns tillgängliga i de flesta av EU:s medlemsstater, där de flesta har godkänts nationellt och ett genom centraliserat förfarande: Aerinaze (desloratadin 2,5 mg/pseudoefedrin 120 mg). Användningen av pseudoefedrin-innehållande läkemedel är omfattande, med en rapporterad exponering av miljontals patienter varje år.

Effekten av pseudoefedrin-innehållande läkemedel vid de godkända indikationerna anses vara konstaterad för kortvarig minskning av nästäppa. Vad gäller säkerheten är det känt att pseudoefedrin-innehållande läkemedel är förknippade med kardiovaskulära risker såsom hypertoni, arytmier, hjärtsvikt, ischemiska risker (transitorisk ischemisk attack, hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse, ischemisk kolit och ischemisk optikusneuropati) eller hemorragisk stroke. Dessa biverkningar anges i produktinformationen i varierande utsträckning. Olika nivåer av begränsningar och varningar har förts in i produktinformationen för vissa pseudoefedrin-läkemedel för att minska dessa risker. Omfattningen av informationen om kardiovaskulära och cerebrovaskulära risker varierar mellan enskilda läkemedel.

Som del av PSUSA-förfarandet för pseudoefedrin i kombination med ibuprofen (PSUSA/00001711/202207), som slutfördes i februari 2023, identifierade PRAC nya säkerhetsdata i dataanalyssystemet EudraVigilance (EVDAS) och i litteraturen som var relaterade till ischemiska cerebrovaskulära biverkningar, särskilt spontana fall av PRES och RCVS. Dessa ischemiska händelser bidrog till en iakttagen ansamling av allvarliga risker av ischemisk typ i samband med pseudoefedrin-innehållande läkemedel. Därför fastslogs det att en grundlig bedömning var nödvändig för att bedöma hur dessa farhågor påverkade risk/nyttaförhållandet för pseudoefedrin-innehållande läkemedel. Ett hänvisningsförfarande inleddes i enlighet med detta.

Som del av denna granskning begärde PRAC att innehavarna av godkännande för försäljning av pseudoefedrin-innehållande läkemedel skulle utföra en litteraturgranskning inriktad på publikationer om allvarliga ischemiska neurologiska störningar (med fokus på PRES/RCVS-händelser) efter administrering av pseudoefedrin och föreslå riskminimeringsåtgärder för att förebygga eller minska riskerna för cerebrovaskulära händelser och andra kända ischemiska händelser. PRAC beaktade även en analys av EudraVigilance (EV) som utförts av EMA och rådfrågade experter inom ramen för ett möte i ad hoc-expertgruppen, för att samla in ytterligare information och deras synpunkter i frågan. En inlägga från tredje part mottogs också som en del av detta förfarande.

PRAC antog en rekommendation den 30 november 2023, vilken sedan beaktades av CHMP (kommittén för humanläkemedel), i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC fann att de data som granskats inom ramen för detta hänvisningsförfarande inte ger anledning att ifrågasätta effekten av pseudoefedrin-innehållande läkemedel eftersom inga nya data har tagits fram som ändrar den redan fastställda nyttan av dessa läkemedel vid de respektive godkända indikationerna. Att pseudoefedrin-innehållande läkemedel har sin plats som symtomatisk behandling av förkylning/influensa och allergisk rinit bekräftades också av de experter som rådfrågades under förfarandet. Vad gäller säkerheten har PRAC granskat samtliga data som lämnades in under denna granskning i förhållande till riskerna för PRES och RCVS inom ramen för den övergripande säkerhetsprofilen för pseudoefedrin-innehållande läkemedel. Orsakssambandet mellan pseudoefedrin och PRES och RCVS bedömdes och befanns vara åtminstone rimligt möjligt. Denna bedömning av orsakssamband underbyggdes av sammanlagt 34 allvarliga fall av PRES och RCVS som bedömdes ha ett troligt eller möjligt samband med pseudoefedrin, samt av artiklar från den vetenskapliga litteraturen där pseudoefedrin beskrevs som en utlösande faktor för PRES och RCVS, tillsammans med pseudoefedrins sannolika verkningsmekanism för utvecklingen av PRES och RCVS.

PRES är en neurologisk störning som orsakas av dysreglering av cerebralt blodflöde. RCVS är ett medicinskt tillstånd där multifokal arteriell konstriktion och dilation förekommer i hjärnans blodkärl. Pseudoefedrin beskrivs i litteraturen som en utlösande faktor för utvecklingen av PRES och RCVS tillsammans med andra vasoaktiva medel. Kliniska data visar dessutom att pseudoefedrin kan orsaka en dosberoende höjning av blodtrycket, vilket är en standardmässig riskfaktor för kardiovaskulära och cerebrovaskulära komplikationer, däribland PRES och RCVS.

Antalet fallrapporter som visar på ett samband mellan PRES eller RCVS och pseudoefedrin (n = 34) ansågs inte vara stort i jämförelse med den höga patientexponeringen för pseudoefedrin. Detta bekräftades av de experter som rådfrågades under förfarandet. PRAC noterade dock att alla rapporterade fall med pseudoefedrin var allvarliga, ledde till sjukhusinläggning, och att det i 5 av fallen rapporterades återhämtning med följdverkningar. Dessutom noterade PRAC att PRES och RCVS är allvarliga tillstånd, även om de vanligtvis är reversibla eller kan botas efter tidig diagnos och hantering. Även om inga irreversibla eller dödliga fall av PRES sågs i de granskade fallen i samband med användningen av pseudoefedrin, har sådana fall ändå rapporterats. Dessutom har det rapporterats livshotande former av RCVS med flera fall av stroke och okontrollerat massivt hjärnödem (inte i samband med pseudoefedrin). Upptäckt och ingripande i ett tidigt stadium är därför avgörande för att uppnå ett gynnsamt kliniskt resultat av PRES och RCVS. Med tanke på svårighetsgraden hos dessa syndrom är det viktigt att minimera deras förekomst hos patienter som behandlas med pseudoefedrin-innehållande läkemedel, med hänsyn till det rimliga möjliga sambandet mellan användningen av pseudoefedrin och utvecklingen av PRES och RCVS, såsom beskrivs ovan. Produktinformationen till pseudoefedrin-innehållande läkemedel bör följaktligen uppdateras för att informera hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om PRES och RCVS, deras tecken och symtom, och vilka åtgärder som bör vidtas om reaktionerna inträffar (avsnitt 4.4 i produktresumén och motsvarande avsnitt i bipacksedeln). Biverkningarna ska dessutom föras in med den beräknade frekvensen "ingen känd" i produktinformationen (produktresumén, avsnitt 4.8 och motsvarande avsnitt i bipacksedeln).

Särskilt vad gäller riskfaktorer för PRES och RCVS noterade PRAC det fastställda sambandet mellan svår hypertoni och risken för PRES och RCVS samt pseudoefedrins kända hypertensiva effekter. Patienter med svår hypertoni eller okontrollerad hypertoni som behandlas med pseudoefedrin-innehållande läkemedel anses ha en ökad risk för att utveckla PRES och RCVS. Separat i flera artiklar rapporteras nedsatt njurfunktion (njursjukdom, akut njurskada, njursvikt, terminal njursjukdom och nedsatt njurfunktion) som en signifikant riskfaktor för PRES och RCVS. Pseudoefedrin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Nedsatt njurfunktion är känd för att öka plasmanivåerna av pseudoefedrin och bör inte användas av personer med gravt nedsatt njurfunktion. Patienter med njursjukdom/njursvikt löper därför ökad risk för PRES och RCVS när de tar pseudoefedrin-läkemedel.

Sammanfattningsvis fann PRAC att patienter med svår eller okontrollerad hypertoni och patienter med svår akut eller kronisk njursjukdom/njursvikt inte bör behandlas med pseudoefedrin-läkemedel och att en kontraindikation bör läggas till i enlighet med detta (avsnitt 4.3 i produktresumén och motsvarande avsnitt i bipacksedeln).

Dessutom enades man om ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal, tillsammans med en kommunikationsplan, för att informera relevant hälso- och sjukvårdspersonal om riskerna för PRES och RCVS med pseudoefedrin-innehållande läkemedel samt de överenskomna ändringarna i produktinformationen.

Under bedömningen diskuterade PRAC ytterligare riskminimeringsåtgärder, såsom utbildningsmaterial, ett patientkort och informationskampanjer riktade till hälso- och sjukvårdspersonal. Dessa åtgärder diskuterades även av de kliniska experter som konsulterades under förfarandet, liksom vissa av de åtgärder som föreslogs av en intressent. Efter noggrant övervägande av de tillgängliga beläggen med anknytning till riskerna för PRES och RCVS ansågs dessa ytterligare åtgärder inte vara proportionerliga med tanke på riskens omfattning. Det fanns inga nya identifierade belägg med anknytning till andra kända risker i samband med pseudoefedrin-innehållande läkemedel som skulle kunna leda till en rekommendation från PRAC om ytterligare riskminimeringsåtgärder utöver de som beskrivits ovan. Mot denna bakgrund fann kommittén att risk/nyttaförhållandet för pseudoefedrin-innehållande läkemedel vid deras godkända indikationer är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de rekommenderade ändringarna görs i produktinformationen.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata om pseudoefedrin-innehållande läkemedel.
- PRAC har granskat samtliga tillgängliga data för pseudoefedrin-innehållande läkemedel i förhållande till riskerna för PRES och RCVS inom ramen för läkemedlens övergripande säkerhetsprofil. I detta ingick data som var tillgängliga i EudraVigilance, i litteraturen, liksom svaren på de frågor från PRAC som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning. PRAC beaktade även resultatet av samrådet med en ad hoc-expertgrupp och en inläga från en intressent.
- PRAC fann att effekten av pseudoefedrin-innehållande läkemedel vid deras godkända indikationer är fastställd.
- PRAC fann att de allvarliga reaktionerna PRES och RCVS är viktiga identifierade risker i samband med användningen av pseudoefedrin-innehållande läkemedel.
- PRAC ansåg att de granskade uppgifterna väcker farhågor över användningen av pseudoefedrin-innehållande läkemedel hos patienter med svår eller okontrollerad hypertoni och hos patienter med svår akut eller kronisk njursjukdom/njursvikt, och fann att användningen av pseudoefedrin-innehållande läkemedel bör vara kontraindicerad för dessa patientpopulationer.
- Dessutom fann PRAC att produktinformationen för dessa produkter behöver uppdateras så att den återspeglar aktuell kunskap om förekomsten av dessa reaktioner och de åtgärder som ska vidtas vid symtom eller tecken på PRES eller RCVS.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att risk/nyttaförhållandet för pseudoefedrin-innehållande läkemedel är gynnsamt förutsatt att ovanstående ändringar görs i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av pseudoefedrin-innehållande läkemedel.

Kommittén enades också om innehållet i ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal tillsammans med en kommunikationsplan för distribution.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP anser följaktligen att risk/nyttaförhållandet för pseudoefedrin-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt under förutsättning att ovan beskrivna ändringar görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av pseudoefedrin-innehållande läkemedel.