

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La pseudoefedrina es un agonista de los receptores alfa-adrenérgicos. Su mecanismo de acción como descongestionante se basa en la constricción de las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal y la reducción del flujo sanguíneo, lo que reduce la rinorrea y la congestión nasal. Tras la administración oral de una única dosis de pseudoefedrina, la descongestión nasal se produce en 30 minutos y persiste durante 4 a 6 horas.

Los medicamentos que contienen pseudoefedrina se utilizan para el alivio sintomático de la congestión nasal o sinusal causada por el resfriado común, la gripe, la sinusitis, la rinosinusitis alérgica, la rinitis vasomotora y la aerotitis (otitis por barotrauma). En muchos de los medicamentos que contienen pseudoefedrina y que están autorizados y se comercializan en la UE, esta se combina con otros principios activos, como antihistamínicos, analgésicos o antitusivos. Estas combinaciones alivian varios de los síntomas de las afecciones respiratorias. Durante décadas se han aprobado medicamentos que contienen pseudoefedrina sujetos a receta médica o de venta libre. En la mayoría de los Estados miembros se comercializan medicamentos que contienen pseudoefedrina, la mayoría de los cuales han sido autorizados a escala nacional y uno a través del procedimiento centralizado: Aerinaze (desloratadina 2,5 mg/pseudoefedrina 120 mg). Los medicamentos que contienen pseudoefedrina son muy utilizados, con una exposición notificada de millones de pacientes al año.

La eficacia de los medicamentos que contienen pseudoefedrina en las indicaciones autorizadas se considera demostrada en la reducción a corto plazo de la congestión nasal. En cuanto a su seguridad, se sabe que los medicamentos que contienen pseudoefedrina están asociados a riesgos cardiovasculares como hipertensión, arritmias, insuficiencia cardíaca, riesgos isquémicos (ataque isquémico transitorio, IM, accidente cerebrovascular, colitis isquémica y neuropatía óptica isquémica) o ictus hemorrágico. Estos acontecimientos adversos figuran en la información sobre el producto en distinta medida. En la información sobre el producto de algunos medicamentos que contienen pseudoefedrina se incluyen restricciones y advertencias de distinto grado para reducir estos riesgos. El alcance de la información relacionada con los riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares varía de un medicamento a otro.

Como parte del procedimiento de PSUSA relativo a la pseudoefedrina combinada con ibuprofeno (PSUSA/00001711/202207), concluido en febrero de 2023, el PRAC estableció nuevos datos de seguridad relacionados con reacciones adversas cerebrovasculares isquémicas, en particular casos espontáneos de SEPR y SVCR, en el sistema de análisis de datos de EudraVigilance (EVDAS) y en la bibliografía. Estos episodios isquémicos contribuyeron a una acumulación de graves riesgos de naturaleza isquémica observados en asociación con productos que contienen pseudoefedrina. Por lo tanto, se consideró que era necesaria una evaluación exhaustiva para evaluar el impacto de estas reservas en la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen pseudoefedrina. En consecuencia, se inició un procedimiento de arbitraje.

En el marco de esta revisión, el PRAC solicitó a los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen pseudoefedrina que realizasen una revisión bibliográfica centrada en publicaciones relativas a la aparición de trastornos neurológicos isquémicos graves (con especial atención a los episodios SEPR/SVCR) tras la administración de pseudoefedrina y que propusieran medidas encaminadas a minimizar (prevenir o mitigar) los riesgos de episodios cerebrovasculares y otros episodios isquémicos conocidos. El PRAC también tuvo en cuenta un análisis de EudraVigilance (EV) realizado por la EMA y consultó a un grupo de expertos en el contexto de una reunión especial de expertos para recabar más información y sus opiniones al respecto. También se recibió un escrito de alegaciones presentado por un tercero como parte de este procedimiento.

El PRAC adoptó una recomendación el 30 de noviembre de 2023 que a continuación fue estudiada por el CHMP, conforme al artículo 107 *duodecies* de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El PRAC consideró que los datos revisados en el contexto de este procedimiento de arbitraje no ponen en cuestión la eficacia de los medicamentos que contienen pseudoefedrina, ya que no se facilitaron nuevos datos para modificar el beneficio ya establecido de los medicamentos en las respectivas indicaciones aprobadas. Los expertos consultados en el procedimiento también confirmaron el lugar en la terapia de los medicamentos que contienen pseudoefedrina como tratamiento sintomático de gripes o resfriados y rinitis alérgica. En lo que respecta a la seguridad, el PRAC revisó la totalidad de los datos presentados durante esta revisión en relación con los riesgos de SEPR y SCVR en el contexto del perfil general de seguridad de los medicamentos que contienen pseudoefedrina. Se evaluó la relación causa-efecto entre la pseudoefedrina y el SEPR y el SCVR y se consideró al menos razonablemente posible. Esta evaluación de la causalidad se basó en un total de 34 casos graves de SEPR y SCVR que se determinó que estaban probable o posiblemente relacionados con la pseudoefedrina, en artículos de la bibliografía médica que describen la pseudoefedrina como un desencadenante de SEPR y SCVR y en el mecanismo verosímil de acción de la pseudoefedrina en el desarrollo de SEPR y SCVR.

El SEPR es un trastorno neurológico causado por la regulación deficiente de la perfusión cerebral. El SCVR es un trastorno en el que se produce una constricción arterial multifocal y dilatación de la vasculatura cerebral. La pseudoefedrina se describe en la bibliografía como un factor precipitante del desarrollo de SEPR y SCVR, junto con otros agentes vasoactivos. Además, los datos clínicos indican que la pseudoefedrina puede causar un aumento de la presión arterial dependiente de la dosis, que es un factor de riesgo ordinario de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares como el SEPR y el SCVR.

El número de informes de casos de SEPR o SCVR que se identificaron como relacionados con la pseudoefedrina ($n = 34$) no se consideró elevado en comparación con la elevada exposición de los pacientes a la pseudoefedrina. Así lo acordaron los expertos consultados durante el procedimiento. Sin embargo, el PRAC señaló que todos los casos notificados con pseudoefedrina fueron graves, conllevaron hospitalización y, en cinco de ellos, se notificó recuperación con secuelas. Además, el PRAC señaló que el SEPR y el SCVR son enfermedades graves, si bien suelen ser reversibles o se resuelven con un diagnóstico precoz y tratamiento. A pesar de no haberse observado en los casos revisados en relación con el uso de pseudoefedrina, se han notificado, con todo, casos de SEPR irreversibles o mortales. Además, se han notificado formas potencialmente mortales de SCVR con varios ictus y edema cerebral masivo incontrolado (no asociado con la pseudoefedrina). Por lo tanto, el reconocimiento y la intervención precoces son fundamentales para que el SEPR y el SCVR tengan un desenlace clínico favorable. En consecuencia, teniendo en cuenta la gravedad de estos síndromes, es importante minimizar su incidencia en los pacientes tratados con medicamentos que contienen pseudoefedrina, dado que es razonablemente posible que exista relación entre el uso de pseudoefedrina y el desarrollo de SEPR y SCVR, tal como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, la información sobre el producto de los medicamentos que contienen pseudoefedrina debe actualizarse para informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre el SEPR y el SCVR, sus signos y síntomas y qué medidas deben adoptarse en caso de que se produzcan las reacciones (sección 4.4 del RCP y secciones correspondientes del prospecto). Además, las reacciones adversas deben añadirse a la información sobre el producto (sección 4.8 del RCP y sección correspondiente del prospecto) con una frecuencia estimada «desconocida».

En particular, en lo que respecta a los factores de riesgo de SEPR y SCVR, el PRAC señaló el vínculo establecido entre la hipertensión grave y el riesgo de SEPR y SCVR, así como los efectos hipertensivos conocidos de la pseudoefedrina. Se considera que los pacientes con hipertensión grave o hipertensión incontrolada tratados con medicamentos que contienen pseudoefedrina presentan un mayor riesgo de

desarrollar SEPR y SCVR. En múltiples artículos no relacionados entre sí se señala el deterioro de la función renal (enfermedad renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal terminal y deficiencia renal) como un importante factor de riesgo de SEPR y SCVR. La pseudoefedrina se excreta principalmente por los riñones. Se sabe que la deficiencia renal aumenta los niveles plasmáticos de pseudoefedrina, por lo que no debe ser utilizada por personas que padezcan una deficiencia renal grave. Por tanto, los pacientes con enfermedad o insuficiencia renal presentan un mayor riesgo de SEPR y SCVR al tomar medicamentos que contienen pseudoefedrina. En conclusión, el PRAC consideró que los pacientes con hipertensión grave o incontrolada y los pacientes con enfermedad o insuficiencia renal aguda o crónica grave no deben ser tratados con medicamentos a base de pseudoefedrina y debe añadirse la consiguiente contraindicación (sección 4.3 del RCP y secciones correspondientes del prospecto).

También se acordó una comunicación directa a los profesionales sanitarios, junto con un plan de comunicación, para informarles acerca de los riesgos de SEPR y SCVR que presentan los medicamentos que contienen pseudoefedrina y las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

Durante la evaluación, se analizaron en el PRAC otras medidas encaminadas a minimizar el riesgo, en particular materiales educativos, una tarjeta de paciente y campañas de sensibilización para los profesionales sanitarios. Estas medidas también fueron debatidas por los expertos clínicos consultados durante el procedimiento y parte de las medidas propuestas por una de las partes interesadas. Tras una cuidadosa consideración de las pruebas disponibles en relación con los riesgos de SEPR y SCVR, estas medidas adicionales no se consideraron proporcionadas teniendo en cuenta la magnitud de los riesgos. No se encontraron nuevas pruebas relacionadas con otros riesgos conocidos asociados a los medicamentos que contienen pseudoefedrina que pudieran dar lugar a una recomendación del PRAC en relación con una medida adicional para minimizar el riesgo más allá de las ya descritas. En vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen pseudoefedrina en sus indicaciones autorizadas sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento previsto en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a partir de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos que contienen pseudoefedrina.
- El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles acerca de los medicamentos que contienen pseudoefedrina en relación con los riesgos de SEPR y SCVR en el contexto del perfil de seguridad global de los medicamentos. Esto incluye los datos disponibles en EudraVigilance y en la bibliografía, así como las respuestas a las preguntas del PRAC presentadas por los TAC. El PRAC también tuvo en cuenta el resultado de la consulta con un grupo especial de expertos y una presentación de una parte interesada.
- El PRAC concluyó que se ha establecido la eficacia de los medicamentos que contienen pseudoefedrina en sus indicaciones autorizadas.
- El PRAC concluyó que las reacciones graves de SEPR y SCVR son riesgos importantes que se ha determinado que están asociados al uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina.
- El PRAC consideró que los datos revisados suscitan dudas acerca del uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina en pacientes con hipertensión grave o incontrolada y en pacientes con enfermedad o insuficiencia renal aguda o crónica grave y concluyó que el uso de

medicamentos que contienen pseudoefedrina debe estar contraindicado en estas poblaciones de pacientes.

- Además, el PRAC concluyó que es necesario actualizar la información sobre el producto de estos medicamentos para reflejar los conocimientos actuales sobre la incidencia de estas reacciones y las medidas que deben seguirse en caso de que aparezcan síntomas o signos de SEPR o SCVR.

A la vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen pseudoefedrina es favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen pseudoefedrina.

El Comité también aprueba el contenido de una comunicación directa a los profesionales sanitarios junto con un plan de comunicación para su distribución.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen pseudoefedrina sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen pseudoefedrina.