

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Pseudoefedriin on α -adrenoretseptori agonist. Selle toimemehhanism dekongestandina põhineb nina limaskestast laienenud arterioolide ahendamisel ja verevoolu vähendamisel, mis vähendab rinorröad ja nina kongestsiooni. Pseudoefedriini ühekordse annuse suukaudse manustamise järel ilmneb nasaalne dekongestiivne toime 30 minuti jooksul ja kestab 4–6 tundi.

Pseudoefedriini sisaldavaid ravimeid kasutatakse külmetusest, gripist, sinuiidist, allergilisest rinosinuiidist, vasomotoorsest riniidist ja aerotiidist (barotraumast põhjustatud kõrvapõletik) põhjustatud nina või ninakõrvalurgete kongestsiooni sümptomaatiliseks leevendamiseks. Paljudes ELis turustatavates pseudoefedriini sisaldavates ravimites kombineeritakse pseudoefedriini teiste toimeainetega, nt antihistamiinid, analgeetikumid ja/või köharavimid. Nende kombinatsioonide toime leevendab respiratoorsete seisundite mitmeid sümptomeid. Pseudoefedriini sisaldavatel ravimitel on juba mitu aastakümnet müügiluba retseptiravimitena ja käsimüügiravimitena. Pseudoefedriini sisaldavaid ravimeid turustatakse enamikus ELi liikmesriikides; enamik neist on saanud müügiluba riigi tasandil ja üks tsentraliseeritud menetluse kaudu: Aerinaze (desloratadiin 2,5 mg / pseudoefedriin 120 mg). Pseudoefedriini sisaldavaid ravimeid kasutatakse palju ja on teatatud, et nendega puutub kokku miljoneid patsiente aastas.

Pseudoefedriini sisaldavate ravimite efektiivsust heakskiidetud näidustustel peetakse tõendatuks nina kongestsiooni lühiajalisel vähendamisel. Ohutuse seisukohast on pseudoefedriini sisaldavad ravimid teadaolevalt seotud kardiovaskulaarsete riskidega, nagu hüpertensioon, arütmia, südamepuudulikkus, isheemilised riskid (transitoorne isheemiline atakk, müokardiinfarkt, tserebrovaskulaarne häire, isheemiline koliit ja optiline isheemiline neuropaatia) või hemorraagiline insult. Need kõrvalnähud märgistatakse ravimiteabes erineval määral. Nende riskide vähendamiseks on mõne pseudoefedriini sisaldava ravimi ravimiteabesse lisatud eri tasemel piirangud ja hoiatused. Südame-veresoonkonna ja tserebrovaskulaarsete riskidega seotud teabe ulatus on iga ravimi korral erinev.

Veebruaris 2023 lõpule viidud pseudoefedriini ja ibuprofeeni kombinatsiooni käsitleva perioodilise ohutusaruande ühtse hindamise menetluse (PSUSA/00001711/202207) raames tegi ravimiohutuse riskihindamise komitee EudraVigilance'i andmeanalüüsi süsteemis (EVDAS) ja kirjanduses kindlaks uued ohutusandmed, mis on seotud isheemiliste tserebrovaskulaarsete seisundite ravimite kõrvaltoimetega, eelkõige reversiibelse posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) ja reversiibelse tserebraalse vasokonstriksiooni sündroomi (RCVS) spontaansete juhtudega. Need isheemilised atakid tekitasid pseudoefedriini sisaldavate ravimitega seoses täheldatud isheemilise olemusega raskete riskide akumuliseerumise. Seetõttu leiti, et on vaja põhjalikku hindamist, et hinnata nende probleemide mõju pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule. Algatati vastav esildismenetlus.

Läbivaatamise osana palus ravimiohutuse riskihindamise komitee pseudoefedriini sisaldavate ravimite müügiloa hoidjatel teha kirjandusülevaate, mis keskendub raskeid isheemilisi neuroloogilisi häireid käsitlevatele väljaannetele (keskendudes PRESi/RCVSi juhtudele) pärast pseudoefedriini manustamist, ning teha riski minimeerimise meetmete ettepanekud tserebrovaskulaarsete nähtude ja muude teadaolevate isheemiliste tüsistuste riski ennetamiseks või leevendamiseks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee käsitles ka andmebaasi EudraVigilance analüüsi, mille tegi EMA, ja konsulteeris ekspertidega ajutise eksperdirühma koosolekul, et koguda selles küsimuses lisateavet ja nende seisukohti. Menetluse raames saadi ka kolmanda osapoole taotlus.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 30. novembril 2023 vastu soovitusel, mida inimravimite komitee seejärel menetles vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et selle esildismenetluse raames läbi vaadatud andmed ei sea pseudoefedriini sisaldavate ravimite efektiivsust kahtluse alla, sest ei tehtud kättesaadavaks uusi andmeid, mis muudaksid nende ravimite juba tõestatud kasulikkust vastavatel heakskiidetud näidustustel. Menetluse käigus konsulteeritud eksperdid kinnitasid samuti pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasutamist külmetuse/gripi ja allergilise riniidi sümptomaatiliseks raviks. Seoses ohutusega vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kõik läbivaatamise käigus esitatud andmed PRESi ja RCVSi riskide kohta pseudoefedriini sisaldavate ravimite üldise ohutusprofiili kontekstis. Pseudoefedriini ning PRESi ja RCVSi põhjuslikku seost hinnati ja peeti vähemalt mõistlikult võimalikuks. Seda põhjusliku seose hinnangut toetas kokku 34 rasket PRESi ja RCVSi juhtu, mille seost pseudoefedriiniga peeti tõenäoliseks või võimalikuks; kirjandusartiklid, milles pseudoefedriini kirjeldati kui PRESi ja RCVSi vallandavat tegurit, ning pseudoefedriini tõenäoline toimemehhanism PRESi ja RCVSi tekkes.

PRES on neuroloogiline häire, mida põhjustab tserebraalperfusiooni düsregulatsioon. Pöörduv aju vasokonstriksioon on meditsiiniline seisund, mille korral peaaju veresoontes esineb multifokaalne arteriaalne konstriksioon ja dilatatsioon. Pseudoefedriini on kirjanduses koos muude vasoaktiivsete ainetega kirjeldatud PRESi ja RCVSi teket põhjustava tegurina. Lisaks näitavad kliinilised andmed, et pseudoefedriin võib põhjustada annusest sõltuva vererõhu tõusu, mis on südame-veresoonkonna ja tserebrovaskulaarsete tüsistuste, sealhulgas PRESi ja RCVSi tavapärane riskitegur.

PRESi või RCVSi haigusjuhtude arvu, mis leiti olevat seotud pseudoefedriiniga (n=34), ei peetud suureks võrreldes patsientide suure kokkupuutega pseudoefedriiniga. Sellega nõustusid eksperdid, kellega menetluse käigus konsulteeriti. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis siiski, et kõik teatatud pseudoefedriini kasutamise juhud olid rasked, vajasisid haiglaravi ja 5 juhul teatati tüsistustega tervenemisest. Lisaks märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et PRES ja RCVS on rasked seisundid, kuigi on tavaliselt pöörduvad või lahenevad kiire diagnoosimise ja ravi korral. Vaatamata sellele, et pseudoefedriini kasutamisega seoses läbivaadatud juhtudel ei täheldatud pöördumatuid või surmaga lõppenud PRESi juhte, on neist siiski teatatud. Lisaks on teatatud RCVSi eluohtlikest vormidest mitme insuldi ja kontrollimatu ulatusliku ajutursegaga (mitte seoses pseudoefedriiniga). Seetõttu on PRESi ja RCVSi soodsa kliinilise tulemuse saavutamisel määrava tähtsusega varajane diagnoosimine ja sekkumismeetmed. Seetõttu, arvestades nende sündroomide raskust, on oluline minimeerida nende esinemissagedust pseudoefedriini sisaldavate ravimitega ravitavatel patsientidel, arvestades mõistlikult võimalikku seost pseudoefedriini kasutamise ning PRESi ja RCVSi tekke vahel, nagu eespool kirjeldatud. Seetõttu tuleb pseudoefedriini sisaldavate ravimite ravimiteavet ajakohastada, et teavitada tervishoiutöötajaid ja patsiente PRESist ja RCVSist, nende nähtudest ja sümptomitest ning sellest, mis meetmeid tuleb võtta reaktsioonide tekke korral (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4 ja vastav(ad) pakendi infolehe lõik (lõigud)). Lisaks tuleb ravimiteabesse lisada kõrvaltoimed hinnangulise esinemissagedusega „teadmata“ (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 ja pakendi infolehe vastav lõik).

Eelkõige PRESi ja RCVSi riskiteguritega seoses juhtis ravimiohutuse riskihindamise komitee tähelepanu tuvastatud seosele raske hüpertensiooni ning PRESi ja RCVSi riski vahel, samuti pseudoefedriini teadaolevale hüpertensiivsele mõjule. Pseudoefedriini sisaldavate ravimitega ravitud raske hüpertensiooni või kontrollimatu hüpertensiooniga patsientidel on suurenenud PRESi ja RCVSi tekke risk. Eraldi teatatakse mitmes artiklis, et neerufunktsiooni kahjustus (neeruhaigus, äge neeruvigastus, neerupuudulikkus, lõppstaadiumis neeruhaigus ja neerukahjustus) on PRESi ja RCVSi oluline riskitegur. Pseudoefedriin eritub peamiselt neerude kaudu. On teada, et neerukahjustus suurendab pseudoefedriini sisaldust plasmas ja raske neerukahjustusega patsiendid ei tohi seda kasutada. Seega on pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasutamisel neeruhaiguse või neerupuudulikkusega patsientidel suurem PRESi ja RCVSi risk. Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et raske või ohjamata hüpertensiooniga patsiente ja raske ägeda või kroonilise neeruhaigusega /

neerupuudulikkusega patsiente ei tohi ravida pseudoefedriini sisaldavate ravimitega ja seetõttu tuleb lisada vastunäidustus (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.3 ja vastav(ad) pakendi infolehe lõik (lõigud)).

Samuti kiideti heaks tervishoiutöötajate otseteatis koos teabeedastuskavaga, et teavitada asjaomaseid tervishoiutöötajaid PRESi ja RCVSi riskidest pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasutamisel ja ravimiteabes kokku lepitud muudatuste tegemiseks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas hindamise ajal täiendavaid riskivähendusmeetmeid, sealhulgas teabematerjale, patsiendikaarti ja teabekampaaniaid tervishoiutöötajatele. Neid meetmeid ja osa ühe sidusrühma pakutud meetmetest arutasid ka kliinilised eksperdid, kellega menetluse käigus konsulteeriti. Pärast PRESi ja RCVSi riskidega seotud olemasolevate tõendite hoolikat kaalumist ei peetud neid täiendavaid meetmeid riskide suurust arvestades proportsionaalseks. Pseudoefedriini sisaldavate ravimitega seotud muude teadaolevate riskide kohta ei tuvastatud uusi tõendeid, mis võiksid viia ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituseni riski minimeerimise lisameetmete kohta lisaks eespool kirjeldatutele. Arvestades eespool esitatut, komitee, et pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on müügiloaga näidustustel endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse alused

Arvestades järgmist:

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis tulenes pseudoefedriini sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmetest.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed pseudoefedriini sisaldavate ravimite kohta seoses PRESi ja RCVSi riskidega ravimite üldise ohutusprofiili kontekstis. See hõlmas andmebaasi EudraVigilance, kirjanduse andmeid ning müügiloa hoidjate vastuseid ravimiohutuse riskihindamise komitee esitatud küsimustele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka ajutise eksperdirühmaga peetud konsultatsiooni tulemusi ja ühe sidusrühma esildist.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et pseudoefedriini sisaldavate ravimite efektiivsus heakskiidetud näidustustel on tõestatud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et PRESi ja RCVSi rasked reaktsioonid on pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasutamisega seotud olulised tuvastatud riskid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et läbivaadatud andmed tõstatavad küsimuse pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasutamise kohta raske või ohjamata hüpertensiooniga patsientidel ja raske ägeda või kroonilise neeruhaiguse / neerupuudulikkusega patsientidel, ning järeldas, et pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasutamine peab olema vastunäidustatud nendes patsiendipopulatsioonides.
- Lisaks järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et nende ravimite ravimiteavet on vaja ajakohastada, et kajastada olemasolevaid teadmisi nende reaktsioonide esinemisest ja meetmetest, mida tuleb võtta PRESi ja RCVSi sümptomite või nähtude korral.

Eespool esitatut arvestades järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seega soovitab komitee muuta pseudoefedriini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Komitee leppis kokku ka tervishoiutöötajate teatise sisu ja selle levitamise teabevahetuskava.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusel alustega.

Seega on inimravimite komitee arvamusel, et pseudoefedriini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta pseudoefedriini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.