

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Pseudoefedriini on alfa-adrenergisen reseptorin agonisti. Sen vaikutusmekanismi dekonjestanttina perustuu nenän limakalvon laajentuneiden valtimoiden supistumiseen ja verenvirtauksen vähenemiseen, mikä vähentää nenän vuotamista ja tukkoisuutta. Kun pseudoefedriiniä annetaan kerta-annos suun kautta, nenän tukkoisuus helpottuu 30 minuutin kuluessa ja kestää 4–6 tuntia.

Pseudoefedriiniä sisältäviä lääkevalmisteita käytetään nuhan, flunssan, sinuiitin, allergisen rinosinusiitin, vasomotorisen nuhan ja aero-otiitin (otitis barotrauma) aiheuttaman nenän tai sivuontelon tukkeuman oireenmukaiseen lievittämiseen. Monissa EU:sta saatavissa hyväksytyissä pseudoefedriiniä sisältävissä lääkevalmisteissa pseudoefedriini on yhdistetty muihin vaikuttaviin aineisiin, kuten antihistamiineihin, kipulääkkeisiin ja/tai antitussiiveihin. Nämä yhdistelmät lievittävät useita oireita hengitystiesairauksissa. Pseudoefedriiniä sisältäviä lääkevalmisteita on hyväksytty jo vuosikymmeniä sekä reseptilääkkeinä että itsehoitolääkkeinä. Pseudoefedriiniä sisältäviä lääkevalmisteita on saatavilla useimmissa EU:n jäsenvaltioissa. Suurin osa niistä on hyväksytty kansallisesti ja yksi keskitetyssä menettelyssä: Aerinaze (desloratadiini 2,5 mg / pseudoefedriini 120 mg). Pseudoefedriiniä sisältäviä lääkevalmisteita käytetään laajalti, ja miljoonien potilaiden ilmoitetaan altistuvan niille vuosittain.

Pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden teho hyväksytyissä käyttöaiheissa katsotaan osoitetuksi lyhytaikaisessa nenän tukkoisuuden vähenemisessä. Turvallisuuden osalta pseudoefedriiniä sisältävien lääkkeiden tiedetään liittyvän kardiovaskulaarisiin riskeihin, kuten korkeaan verenpaineeseen, rytmihäiriöihin, sydämen vajaatoimintaan, iskeemisiin riskeihin (TIA-kohtaus, sydänlihaksen iskemia, aivoverisuonitapahtumat, iskeeminen koliitti ja iskeeminen optinen neuropatia) tai verenvuodon aiheuttamaan halvaukseen. Näitä haittavaikutuksia on merkitty valmistetietoihin vaihtelevassa määrin. Tiettyjen pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietojen rajoituksissa ja varoituksissa näiden riskien vähentämiseksi on eroja. Kardiovaskulaarisiin ja aivoverenkiertoon liittyviä riskejä koskevien tietojen laajuus vaihtelee eri lääkevalmisteissa.

Osana helmikuussa 2023 päätökseen saatettua pseudoefedriinin ja ibuprofeenin yhdistelmää koskevaa PSUSA-menettelyä (PSUSA/00001711/202207) PRAC tunnisti iskeemisiin aivoverenkiertoon liittyviin haittavaikutuksiin (erityisesti posteriorinen reversiibeli enkefalopatia (PRES) ja aivojen korjaantuva vasokonstriktio (RCVS)) liittyviä uusia turvallisuustietoja EudraVigilancen tietojen analysointijärjestelmässä ja kirjallisuudessa. Nämä iskeemiset tapahtumat lisäsivät pseudoefedriiniä sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä havaittuja vaikeita iskeemisiä riskejä. Sen vuoksi katsottiin, että on tarpeen arvioida perusteellisesti näiden huolenaiheiden vaikutusta pseudoefedriiniä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen. Lausuntonmenettely aloitettiin tämän mukaisesti.

Osana tätä tarkastelua PRAC pyysi pseudoefedriiniä sisältävien lääkkeiden myyntiluvan haltijoita tekemään kirjallisuuskatsauksen, jossa keskitytään vakavia iskeemisiä neurologisia häiriöitä koskeviin julkaisuihin (painopisteenä PRES-/RCVS-tapahtumat) pseudoefedriinin antamisen jälkeen ja ehdottamaan riskinminimointitoimenpiteitä aivoverenkiertotapahtumien ja muiden tunnettujen iskeemisten tapahtumien riskien ehkäisemiseksi tai lieventämiseksi. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tarkasteli myös EMAn tekemää EudraVigilance-analyysia ja kuuli asiantuntijoita ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksessa kerätäkseen asiasta lisätietoja ja näkemyksiä. Menettelyn yhteydessä saatiin myös kolmannen osapuolen lausunto.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea antoi 30. marraskuuta 2023 suosituksen, jota lääkevalmistekomitea tarkasteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista

PRAC katsoi, että tämän lausuntomenettelyn yhteydessä arvioidut tiedot eivät kyseenalaista pseudoefedriiniä sisältävien valmisteiden tehoa, koska käytettävissä ei ollut uusia tietoja, jotka olisivat muuttaneet näiden lääkevalmisteiden jo vakiintunutta hyötyä hyväksytyissä käyttöaiheissa. Menettelyssä kuullut asiantuntijat vahvistivat myös pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden tarkoituksenmukaisuuden flunssan ja allergisen nuhan oireenmukaisessa hoidossa. Turvallisuuden osalta PRAC tarkasteli kaikkia tämän tarkastelun aikana toimitettuja tietoja, jotka koskivat PRES:n ja RCVS:n riskiä pseudoefedriiniä sisältävien lääkkeiden yleisen turvallisuusprofiilin yhteydessä. Pseudoefedriinin sekä PRES:n ja RCVS:n välistä syy-seuraussuhdetta arvioitiin ja sitä pidettiin vähintään kohtuullisen mahdollisena. Syy-yhteyden arviointia tukivat yhteensä 34 vakavaa PRES- ja RCVS-tapausta, joiden arvioitiin todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvän pseudoefedriiniin, kirjallisuusartikkelit, joissa pseudoefedriiniä kuvataan PRES:n ja RCVS:n laukaisevana tekijänä, sekä pseudoefedriinin vaikutuksen todennäköinen mekanismi PRES:n ja RCVS:n kehittymisessä.

PRES on neurologinen häiriö, joka johtuu aivojen perfuusion häiriöstä. RCVS on sairaus, jossa aivoverisuonisto supistuu ja laajenee multifokaalisesti. Pseudoefedriiniä kuvataan kirjallisuudessa myötävaikuttavana tekijänä PRES:n ja RCVS:n kehittymiselle yhdessä muiden vasoaktiivisten aineiden kanssa. Lisäksi kliiniset tiedot osoittavat, että pseudoefedriini voi nostaa verenpainetta annosriippuvaisesti, mikä on kardiovaskulaaristen ja serebrovaskulaaristen komplikaatioiden, myös PRES:n ja RCVS:n tavanomainen riskitekijä.

Niiden PRES:ää tai RCVS:ää koskevien tapausraporttien määrää, joiden katsottiin liittyvän pseudoefedriiniin (n=34), ei pidetty suurena, kun sitä verrattiin potilaiden laajaan altistumiseen pseudoefedriinille. Menettelyn aikana kuullut asiantuntijat olivat tästä yhtä mieltä. PRAC totesi kuitenkin, että kaikki ilmoitetut pseudoefedriiniä koskevat tapaukset olivat vakavia ja johtivat sairaalahoitoon, ja viidessä tapauksessa ilmoitettiin jälkitaudeista toipumisvaiheessa. Lisäksi PRAC totesi, että PRES ja RCVS ovat vakavia sairauksia, vaikka niiden vaikutukset ovat yleensä palautuvia tai hoidettavissa nopean diagnosoinnin ja hoidon avulla. Vaikka tapauksia ei ole havaittu pseudoefedriinin käytön yhteydessä, ilmoituksia on kuitenkin tehty irreversiibeleistä tai kuolemaan johtaneista PRES-tapauksista. Lisäksi on ilmoitettu RCVS:n hengenvaarallisista muodoista, joihin on liittynyt useita aivohalvauksia ja hallitsematonta massiivista aivoödeemaa (ei pseudoefedriinin yhteydessä). Varhainen tunnistaminen ja puuttuminen ovat näin ollen avainasemassa myönteisen kliinisen tuloksen saavuttamiseksi PRES:n ja RCVS:n hoidossa. Kun otetaan huomioon näiden oireyhtymien vakavuus, on tärkeää minimoida niiden esiintyminen pseudoefedriiniä sisältävillä lääkevalmisteilla hoidetuilla potilailla, koska pseudoefedriinin käytön ja PRES:n ja RCVS:n kehittymisen välillä on kohtuullisen mahdollinen yhteys edellä kuvatulla tavalla. Näin ollen pseudoefedriiniä sisältävien lääkkeiden valmistetiedot olisi saatettava ajan tasalle, jotta terveydenhoitoalan ammattilaisille ja potilaille voidaan tiedottaa PRES:stä ja RCVS:stä, niiden merkeistä ja oireista sekä siitä, miten tulee toimia, jos reaktioita ilmenee (valmisteyhteenvedon kohta 4.4 ja vastaavat pakkausselosteen kohdat). Lisäksi valmistetietoihin on lisättävä haittavaikutukset, joiden arvioitu esiintymistiheys on tuntematon (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja vastaava pakkausselosteen kohta).

PRAC totesi erityisesti PRES- ja RCVS-riskitekijöiden osalta osoitetun yhteyden vaikean hypertension ja PRES- ja RCVS-riskin välillä, sekä pseudoefedriinin tunnetut hypertensiiviset vaikutukset. Potilailla, joilla on vaikea hypertensio tai joiden hypertensio ei ole hallinnassa ja joita hoidetaan pseudoefedriiniä sisältävillä lääkevalmisteilla, PRES:n ja RCVS:n kehittymisen riski katsotaan suurentuneeksi. Useissa artikkeleissa munuaisten vajaatoiminta (munuaissairaus, akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta, loppuvaiheen munuaistauti ja munuaisten toimintahäiriö) ilmoitetaan erikseen merkittävänä PRES:n ja RCVS:n riskitekijänä. Pseudoefedriini erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnan tiedetään lisäävän pseudoefedriinin pitoisuutta plasmassa, eikä sitä saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Näin ollen potilailla, joilla on munuaissairaus

tai munuaisten vajaatoiminta, on suurempi PRES:n ja RCVS:n riski pseudoefedriinilääkkeitä käytettäessä. PRAC katsoi, että potilaita, joilla on vaikea tai hallitsematon hypertensio, ja potilaita, joilla on vaikea akuutti tai krooninen munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta, ei tule hoitaa pseudoefedriiniä sisältävillä lääkevalmisteilla, ja siksi valmistetietoihin on lisättävä vasta-aihe (valmisteyhteenvedon kohta 4.3 ja vastaavat pakkausselosteen kohdat).

Lisäksi sovittiin terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tiedotteesta ja viestintäsuunnitelmasta. Niiden avulla asiaankuuluville terveydenhuollon ammattilaisille tiedotetaan PRES:n ja RCVS:n riskeistä pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, ja valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

PRAC keskusteli arvioinnin aikana myös muista riskinminimointitoimista, kuten koulutusmateriaalista, potilaskortista ja terveydenhuollon ammattilaisille suunnatuista tiedotuskampanjoista. Myös menettelyn aikana kuullut kliiniset asiantuntijat keskustelivat näistä toimenpiteistä sekä osasta yhden sidosryhmän ehdottamia toimenpiteitä. PRES- ja RCVS-riskejä koskevan saatavilla olevan näytön huolellisen tarkastelun jälkeen näitä lisätoimenpiteitä ei pidetty oikeasuhteisina, kun otetaan huomioon riskien laajuus. Pseudoefedriiniä sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvistä muista tunnetuista riskeistä ei ollut sellaista uutta tunnistettua näyttöä, jonka perusteella PRAC voisi antaa suosituksen muista kuin edellä kuvatuista riskinminimointitoimista. Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että pseudoefedriiniä sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhde sen sallituissa käyttöaiheissa on edelleen myönteinen, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski pseudoefedriiniä sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC tarkasteli kaikkia pseudoefedriiniä sisältävistä lääkkeistä saatavilla olevia tietoja PRES:n ja RCVS:n riskeihin liittyen lääkkeiden yleisen turvallisuusprofiilin yhteydessä. Tähän sisältyvät EudraVigilance-tietokannassa ja kirjallisuudessa saatavilla olevat tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden vastaukset PRAC:n kysymyksiin. PRAC tarkasteli myös ad hoc -asiantuntijaryhmän kuulemisen tuloksia ja yhden sidosryhmän ehdotusta.
- PRAC katsoi, että pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden teho niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa on vahvistettu.
- PRAC katsoi, että vakavat PRES- ja RCVS-reaktiot ovat pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyviä merkittäviä tunnistettuja riskejä.
- PRAC katsoi, että arvioidut tiedot herättävät huolta pseudoefedriiniä sisältävien lääkkeiden käytöstä potilailla, joilla on vaikea tai hallitsematon hypertensio, ja potilailla, joilla on vaikea akuutti tai krooninen munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta, ja totesi, että pseudoefedriiniä sisältävien lääkkeiden käytön olisi oltava vasta-aiheista näissä potilasryhmissä.
- Lisäksi PRAC totesi, että näiden lääkevalmisteiden valmistetiedot on saatettava ajan tasalle, jotta voidaan ottaa huomioon tämänhetkinen tietämys näiden reaktioiden esiintymisestä ja toimenpiteistä, joita on noudatettava PRES:n tai RCVS:n oireiden tai merkkien ilmetessä.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuista, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatun mukaiset muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

Komitea hyväksyi myös terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun suoran viestinnän sisällön ja sen jakelua koskevan viestintäsuunnitelman.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että pseudoefedriiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.