

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

La pseudoéphédrine est un agoniste des récepteurs alpha-adrénergiques. Son mécanisme d'action en tant que décongestionnant repose sur la constriction des artéριοles dilatées de la muqueuse nasale et la réduction du flux sanguin, ce qui entraîne une diminution de la rhinorrhée et de la congestion nasale. À la suite de l'administration orale d'une dose unique de pseudoéphédrine, la décongestion nasale se produit dans les 30 minutes et persiste pendant 4 à 6 heures.

Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont utilisés pour soulager les symptômes de congestion nasale ou sinusale causée par le rhume, la grippe, la sinusite, la rhinosinusite allergique, la rhinite vasomotrice et l'aéro-otite (otite barotraumatique). Dans de nombreux médicaments autorisés contenant de la pseudoéphédrine disponibles dans l'UE, la pseudoéphédrine est associée à d'autres substances actives, telles que des antihistaminiques, des analgésiques et/ou des antitussifs. Ces associations soulagent toute une gamme de symptômes rencontrés lors de troubles respiratoires. Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont approuvés depuis des décennies, aussi bien sur ordonnance qu'en vente libre. Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont disponibles dans la plupart des États membres de l'UE. La majorité de ces médicaments a été autorisée au niveau national, et un a été approuvé au moyen de la procédure centralisée: Aerinaze (desloratadine 2,5 mg/pseudoéphédrine 120 mg). Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont largement utilisés, avec une exposition déclarée de millions de patients par an.

L'efficacité des médicaments contenant de la pseudoéphédrine dans les indications autorisées est considérée comme établie pour ce qui concerne le soulagement à court terme de la congestion nasale. En ce qui concerne la sécurité, les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont connus pour être associés à des risques cardiovasculaires tels qu'hypertension, arythmies, insuffisance cardiaque, risques ischémiques (attaque ischémique transitoire, ischémie myocardique, accident vasculaire cérébral, colite ischémique et neuropathie optique ischémique) ou accident hémorragique. Ces événements indésirables sont signalés à divers degrés dans les informations sur les produits. Les informations sur le produit de certains médicaments contenant de la pseudoéphédrine mentionnent différents niveaux de restrictions et d'avertissements en vue de réduire ces risques. La portée des informations relatives aux risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires varie d'un médicament à l'autre.

Dans le cadre de la procédure PSUSA pour la pseudoéphédrine en association avec l'ibuprofène (PSUSA/00001711/202207), achevée en février 2023, de nouvelles données de sécurité liées aux effets indésirables vasculaires cérébraux ischémiques, en particulier les cas spontanés de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR), ont été identifiées par le PRAC dans le système d'analyse des données d'EudraVigilance (EVDAS) et dans la littérature. Ces événements ischémiques se sont ajoutés à l'accumulation de risques graves de même nature observés à la suite de l'utilisation de produits contenant de la pseudoéphédrine. Par conséquent, il a été considéré qu'une évaluation approfondie était nécessaire pour estimer les effets de ces préoccupations sur le rapport bénéfice/risque des produits contenant de la pseudoéphédrine. Une procédure de saisine a donc été engagée.

Dans le cadre de cet examen, le PRAC a demandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) de médicaments contenant de la pseudoéphédrine de procéder à un examen bibliographique centré sur les publications relatives aux troubles neurologiques ischémiques graves (en mettant l'accent sur les événements de SEPR/SVCR) après l'administration de pseudoéphédrine, ainsi que de proposer des mesures de minimisation des risques afin de prévenir ou d'atténuer les risques d'événements vasculaires cérébraux et d'autres événements ischémiques connus. En vue d'obtenir des informations supplémentaires, le PRAC a également pris en considération une analyse d'EudraVigilance (EV) réalisée par l'EMA et consulté des experts dans le cadre d'une réunion du groupe d'experts ad

hoc, afin de recueillir leur avis sur la question. Une contribution d'un tiers a également été reçue dans le cadre de cette procédure.

Le PRAC a adopté une recommandation le 30 novembre 2023, qui a ensuite été examinée par le CHMP, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

### **Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC**

Le PRAC a considéré que les données examinées dans le cadre de cette procédure de saisine ne remettent pas en cause l'efficacité des produits contenant de la pseudoéphédrine, étant donné qu'aucune nouvelle donnée n'a été mise à disposition pour modifier le bénéfice déjà établi de ces médicaments dans les indications approuvées concernées. Les experts consultés dans le cadre de la procédure ont également confirmé l'importance des médicaments contenant de la pseudo-éphédrine pour la prise en charge symptomatique du rhume, de la grippe et de la rhinite allergique. En ce qui concerne la sécurité, le PRAC a examiné la totalité des données soumises au cours de cet examen concernant les risques de SEPR et de SVCR du point de vue du profil de sécurité global des médicaments contenant de la pseudoéphédrine. La relation causale entre la pseudoéphédrine et le SEPR et le SVCR a été évaluée et considérée comme au moins raisonnablement possible. Cette évaluation de la causalité a été étayée par un total de 34 cas graves de SEPR et de SVCR évalués comme probablement ou potentiellement liés à la pseudoéphédrine, la littérature mentionnant la pseudoéphédrine comme un déclencheur de SEPR et de SVCR et décrivant le mécanisme d'action plausible de la pseudoéphédrine dans le développement du SEPR et du SVCR.

Le SEPR est un trouble neurologique causé par la dérégulation de l'irrigation sanguine cérébrale. Le SVCR est un trouble médical caractérisé par une constriction artérielle multifocale et une dilatation de la vasculature cérébrale. La pseudoéphédrine et d'autres agents vasoactifs sont décrits dans la littérature comme un facteur précipitant pour le développement du SEPR et du SVCR. En outre, les données cliniques indiquent que la pseudoéphédrine est susceptible d'entraîner une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle, ce qui constitue un facteur de risque commun de complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires, notamment de SEPR et de SVCR.

Le nombre de cas signalés de SEPR ou de SVCR identifiés comme étant liés à la pseudoéphédrine (n=34) n'a pas été considéré comme important compte tenu de l'exposition élevée des patients à ce produit, ce qui a été confirmé par les experts consultés au cours de la procédure. Toutefois, le PRAC a noté que tous les cas signalés avec la pseudoéphédrine étaient graves, qu'ils avaient tous donné lieu à une hospitalisation et que, dans 5 d'entre eux, une guérison avec séquelles avait été signalée. En outre, le PRAC a noté que le SEPR et le SVCR sont des affections graves, bien que généralement réversibles ou guérissables avec un diagnostic et une prise en charge rapides. Bien qu'ils n'aient pas été observés dans les cas examinés en association avec l'utilisation de pseudoéphédrine, des cas de SEPR irréversibles ou mortels ont néanmoins été signalés. En outre, des formes de SVCR engageant le pronostic vital, avec plusieurs accidents vasculaires cérébraux et un œdème cérébral massif incontrôlé, ont été signalées (sans lien avec la pseudoéphédrine). La reconnaissance et la prise en charge précoces sont donc essentielles pour parvenir à un résultat clinique favorable en cas de SEPR et de SVCR. Par conséquent, compte tenu de la gravité du SEPR et du SVCR et du lien raisonnablement possible entre l'utilisation de pseudoéphédrine et la survenue de ces syndromes, comme décrit ci-dessus, il est important de réduire au minimum leur incidence chez les patients traités par des médicaments contenant de la pseudoéphédrine. Par conséquent, les informations sur le produit des médicaments contenant de la pseudoéphédrine devraient être mises à jour afin de donner des informations aux professionnels de santé et aux patients sur le SEPR et le SVCR, leurs signes et symptômes, ainsi que les mesures à prendre s'ils surviennent [rubrique 4.4 du RCP et rubrique(s) correspondante(s) de la notice]. En outre, ces effets indésirables doivent être ajoutés aux informations

sur le produit avec une fréquence «indéterminée» (rubrique 4.8 du RCP et rubrique correspondante de la notice).

En particulier en ce qui concerne les facteurs de risque de SEPR et de SVCR, le PRAC a noté le lien établi entre l'hypertension grave et le risque de ces syndromes, ainsi que les effets hypertensifs connus de la pseudoéphédrine. Les patients présentant une hypertension grave ou incontrôlée traités par des médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont considérés comme davantage exposés au risque de PRES et de SVCR. Des troubles de la fonction rénale (maladie rénale, lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, maladie rénale au stade terminal et atteinte rénale) ont été signalés de manière distincte dans de multiples articles comme constituant un facteur de risque significatif de SEPR et de SVCR. La pseudoéphédrine est principalement excrétée par les reins. Il est de notoriété publique que l'insuffisance rénale augmente les taux plasmatiques de pseudoéphédrine, qui ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Par conséquent, les patients présentant une maladie ou insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de SEPR et de SVCR lors de la prise de médicaments contenant de la pseudoéphédrine. En conclusion, le PRAC a considéré que les patients présentant une hypertension grave ou incontrôlée, ainsi que ceux atteints d'une maladie rénale aiguë ou chronique grave ou d'une insuffisance rénale, ne devraient pas être traités par des médicaments contenant de la pseudoéphédrine et qu'une contre-indication devait être ajoutée en conséquence [rubrique 4.3 du RCP et rubrique(s) correspondante(s) de la notice].

Il a également été convenu de la nécessité de communiquer directement avec les professionnels de santé; un plan de communication a été établi pour informer les professionnels de santé concernés des risques de SEPR et de SVCR associés aux médicaments contenant de la pseudoéphédrine ainsi que des modifications convenues des informations sur les produits.

D'autres mesures de réduction des risques ont été envisagées par le PRAC au cours de l'examen, telles que supports pédagogiques, carte patient et campagnes de sensibilisation à l'intention des professionnels de santé. Ces mesures ont également fait l'objet de discussions avec les experts cliniques consultés au cours de la procédure, de même qu'une partie des mesures proposées par une partie prenante. Après examen attentif des éléments de preuve disponibles concernant les risques de SEPR et de SVCR, ces mesures supplémentaires n'ont pas été jugées comme proportionnelles à l'ampleur des risques. Aucun nouvel élément de preuve autre que ceux décrits ci-dessus, relatif à d'autres risques connus associés aux médicaments contenant de la pseudoéphédrine et qui pourrait conduire à une recommandation du PRAC en vue d'une nouvelle mesure de minimisation des risques, n'a été identifié. Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pseudoéphédrine utilisés dans leurs indications approuvées reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données de pharmacovigilance sur les produits contenant de la pseudoéphédrine.
- Le PRAC a examiné la totalité des données soumises au cours de cet examen concernant les risques de SEPR et de SVCR du point de vue du profil de sécurité global des médicaments contenant de la pseudoéphédrine. Ces données incluaient les données disponibles dans EudraVigilance, dans la littérature, ainsi que les réponses aux questions du PRAC soumises par les titulaires des AMM. Le PRAC a également tenu compte des résultats de la consultation d'un groupe d'experts ad hoc et de la soumission d'une partie prenante.

- Le PRAC a conclu que l'efficacité des médicaments contenant de la pseudoéphédrine dans ses indications approuvées est établie.
- Le PRAC a conclu que les effets indésirables graves de SEPR et de SVCR constituent des risques identifiés importants liés à l'utilisation de médicaments contenant de la pseudoéphédrine.
- Le PRAC a estimé que les données examinées soulèvent des inquiétudes quant à l'utilisation de médicaments contenant de la pseudoéphédrine chez les patients présentant une hypertension sévère ou non contrôlée ainsi que chez les patients présentant une maladie rénale sévère, aiguë ou chronique, ou une insuffisance rénale, et a conclu que l'utilisation de médicaments contenant de la pseudoéphédrine doit être contre-indiquée dans ces populations de patients.
- De plus, le PRAC a conclu qu'il est nécessaire de mettre à jour les informations sur le produit de ces médicaments afin d'y inclure les connaissances actuelles sur la survenue de ces événements et les mesures à suivre en cas de signes ou symptômes de SEPR ou de SVCR.

Au vu des éléments mentionnés ci-dessus, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pseudoéphédrine est favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pseudoéphédrine.

Le comité a également approuvé le contenu d'une communication directe aux professionnels de santé ainsi qu'un plan de communication pour sa diffusion.

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pseudoéphédrine reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pseudoéphédrine.