

**II. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A pszeudoefedrin egy alfa-adrenerg receptor agonista. Orrdugulás-csökkentő hatásmechanizmusa az orrnyálkahártya kitágult arterioláinak összehúzásán és a véráramlás csökkentésén alapul, ami csökkenti az orrfolyást és az orrdugulást. A pszeudoefedrin egyszeri adagjának szájon át történő bevételét követően 30 percen belül csökken az orrdugulás, és a hatás 4–6 órán át fennmarad.

A pszeudoefedrint tartalmazó gyógyszereket a megfázás, influenza, sinusitis, allergiás rhinosinusitis, vazomotoros rhinitis vagy barotraumas otitis okozta orr- vagy arcüregdugulás tüneti enyhítésére alkalmazzák. Számos, az EU-ban kapható, engedélyezett, pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerben a pszeudoefedrint más hatóanyagokkal, például antihisztaminokkal, fájdalomcsillapítókkal és/vagy köhögéscsillapítókkal kombinálják. Ezek a kombinációk a légúti betegségek többféle tünetének enyhítésére szolgálnak. A pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszereket évtizedek óta engedélyezik vényköteles gyógyszerként és vény nélkül kapható gyógyszerként. Pszeudoefedrint tartalmazó gyógyszerek az EU legtöbb tagállamában kaphatók; a többségüket nemzeti szinten engedélyezték, egyet pedig centralizált eljárás keretében: Aerinaze (dezloratadin 2,5 mg / pszeudoefedrin 120 mg). A pszeudoefedrint tartalmazó gyógyszereket széles körben – az expozícióról szóló jelentések szerint évente több millió betegnél – alkalmazzák.

A pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerek hatásossága az engedélyezett javallatokban, az orrdugulás rövid távú csökkentésében bizonyítottan tekinthető. A biztonságosságot illetően ismert, hogy a pszeudoefedrint tartalmazó gyógyszerekhez cardiovascularis kockázatok társulnak, például magas vérnyomás, arrythmiák, szívelégtelenség, ischaemiás kockázatok (átmeneti ischaemiás roham, MI, cerebrovascularis történés, ischaemiás colitis és ischaemiás opticus neuropathia), illetve vérzéses stroke. Ezeket a nemkívánatos eseményeket a kísérőiratokban különböző mértékben tüntették fel. Egyes pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerek kísérőiratai ezen kockázatok csökkentése érdekében különböző szintű korlátozásokat és figyelmeztetéseket tartalmaznak. A cardiovascularis és cerebrovascularis kockázatokkal kapcsolatos információk mennyisége az egyes gyógyszerek esetében eltérő.

A pszeudoefedrin és az ibuprofén (PSUSA/00001711/202207) kombinációjára vonatkozó, 2023 februárjában lezárt PSUSA-eljárás részeként a PRAC az EudraVigilance adatalemzési rendszerben (EVDAS) és a szakirodalomban új biztonságossági adatokat azonosított az ischaemiás cerebrovascularis gyógyszer mellékhatásokkal, különösen a PRES és az RCVS spontán eseteivel kapcsolatban. Ezek az ischaemiás események hozzájárultak a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatban megfigyelt ischaemiás jellegű súlyos kockázatok felhalmozódásához. Ezért úgy vélték, hogy alapos értékelésre van szükség ahhoz, hogy felmérjék ezen aggyályok hatását a pszeudoefedrin-tartalmú készítmények előny-kockázat profiljára. Ennek megfelelően betérjesztési eljárást kezdeményeztek.

A felülvizsgálat részeként a PRAC felkérte a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek jogosultjait, hogy végezzenek szakirodalmi áttekintést, a pszeudoefedrin beadását követő súlyos ischaemiás neurológiai rendellenességekkel kapcsolatos publikációkra összpontosítva (különös tekintettel a PRES-/RCVS-eseményekre), és javasoljanak kockázatminimalizáló intézkedéseket a cerebrovascularis események és más ismert ischaemiás események kockázatának megelőzésére vagy enyhítésére. A PRAC megvizsgálta az EMA által végzett EudraVigilance-elemzést (EV-elemzést) is, és egy ad hoc szakértői csoport ülése keretében konzultált szakértőkkel, hogy további információkat gyűjtsön és megismerje az üggyel kapcsolatos véleményüket. Ezen eljárás keretében egy harmadik féltől származó beadvány is érkezett.

A PRAC 2023. november 30-án ajánlást fogadott el, amelyet a CHMP megvizsgált, összhangban a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkével.

## **A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése**

A PRAC úgy vélte, hogy a jelen beterjesztési eljárás keretében áttekintett adatok nem kérdőjelezik meg a pseudoefedrin-tartalmú készítmények hatékonyságát, mivel nem derültek ki olyan új adatok, amelyek megváltoztatnák ezeknek a gyógyszereknek az eddig megállapított előnyeit a megfelelő jóváhagyott javallatokban. Az eljárás során konzultáló szakértők is megerősítették a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek terápiás helyét a megfázás/influenza és az allergiás rhinitis tüneti kezelésében. A biztonságosságot illetően a PRAC áttekintette a jelen felülvizsgálat során benyújtott adatok összességét a PRES és az RCVS kockázatával kapcsolatosan, a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek általános biztonságossági profiljának kontextusában. A pseudoefedrin, a PRES és az RCVS közötti ok-okozati összefüggést kiértékeltek, és legalábbis észszerű lehetőségnek tekintették. Ezt az ok-okozati összefüggést alátámasztotta egyrészt a PRES és az RCVS összesen 34 súlyos esete, amelyeket vélhetően vagy valószínűleg a pseudoefedrinnel kapcsolatosnak értékelték, másrészt azok a szakirodalmi cikkek, amelyek a pseudoefedrint a PRES és az RCVS kiváltó tényezőjeként írják le, és szintén alátámasztó tényező a pseudoefedrin hatásmechanizmusa, amely a PRES és az RCVS kialakulásában valószínűleg szerepet játszik.

A PRES az agyi perfúzió diszregulációja által okozott neurológiai zavar. Az RCVS olyan állapot, amely során multifokális artériás érszűkület és tágulat alakul ki az agyi érrendszerben. A szakirodalomban a pseudoefedrin – és más vazóaktív szerek – a PRES és az RCVS kialakulásának kiváltó tényezőjeként szerepel. Továbbá klinikai adatok arra utalnak, hogy a pseudoefedrin a vérnyomás dóziszfüggő emelkedését okozhatja, ami a cardiovascularis és cerebrovascularis szövődmények – köztük a PRES és az RCVS – standard kockázati tényezője.

A pseudoefedrinnel kapcsolatosnak talált PRES- vagy RCVS-esetjelentések számát (n=34) nem tekintették magasnak ahhoz viszonyítva, hogy globálisan milyen magas a pseudoefedrin-expozíció. Ebben az eljárás során megkérdezett szakértők egyetértettek. A PRAC azonban megjegyezte, hogy a pseudoefedrinnel kapcsolatosan jelentett összes eset súlyos volt, hospitalizációhoz vezetett, és 5 esetben arról számoltak be, hogy szövődmények maradtak fenn a gyógyulás után is. Emellett a PRAC megjegyezte azt is, hogy a PRES és az RCVS súlyos állapotok, amelyek azonban általában reverzibilisek és gyógyíthatók gyors diagnosztizálással és kezeléssel. Bár a pseudoefedrin alkalmazásával összefüggésben áttekintett esetekben nem figyeltek meg ilyet, más esetekben irreverzibilis vagy halálos kimenetelű PRES esetekről is érkeztek jelentések. Emellett beszámoltak már az RCVS életveszélyes formáiról is, több agyvérzéssel és kontrollálhatatlan masszív agyi oedemával (de nem a pseudoefedrinnel összefüggésben). Ezért kulcsfontosságú a korai felismerés és a gyors beavatkozás a PRES és az RCVS kedvező klinikai kimeneteléhez. Ennek eredményeként, figyelembe véve e szindrómák súlyosságát, fontos minimalizálni előfordulásukat a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknél, mivel a fent leírtak szerint észszerű és lehetséges ok-okozati kapcsolat áll fenn a pseudoefedrin alkalmazása és a PRES, illetve az RCVS kialakulása között. Következésképpen a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek kísérőiratait (az alkalmazási előírás 4.4 pontját és a betegájékoztató egy vagy több releváns pontját) módosítani kell annak érdekében, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembereket és a betegeket a PRES-ről és az RCVS-ről, ezek jeleiről és tüneteiről, valamint arról, hogy mi a teendő a reakciók megjelenése esetén. Ezenkívül a mellékhatásokat „nem ismert” becsült gyakorisággal kell beilleszteni a kísérőiratokba (az alkalmazási előírás 4.8. pontjába és a betegájékoztató megfelelő pontjába).

A PRAC különösen a PRES és az RCVS kockázati tényezőit illetően hangsúlyozta a súlyos magas vérnyomás és a PRES, illetve az RCVS kockázata között megállapított kapcsolatot, valamint a pseudoefedrin ismert hipertenzív hatását. A pseudoefedrint tartalmazó gyógyszerekkel kezelt, súlyos hipertóniában vagy nem kontrollált hipertóniában szenvedő betegeket úgy tekintik, hogy fokozott

kockázatnak vannak kitéve a PRES és az RCVS kialakulása szempontjából. Ettől függetlenül több cikkben a PRES és az RCVS jelentős kockázati tényezőjeként szerepelt a károsodott vesefunkció (vesebetegség, akut vesekárosodás, veseelégtelenség, végstádiumú vesebetegség és vesekárosodás). A pszeudoefedrin elsősorban a veséken keresztül választódik ki. Ismert, hogy a vesekárosodás növeli a pszeudoefedrin plazmaszintjét, ezért súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem alkalmazható. Így a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerek szedésekor vesebetegség, illetve veseelégtelenség esetén fokozott a PRES és az RCVS kockázata. Következtetesként a PRAC úgy ítélte meg, hogy a súlyos vagy kontrollálatlan hipertóniában szenvedő betegeket, valamint a súlyos akut vagy krónikus vesebetegségben/veseelégtelenségben szenvedő betegeket nem szabad pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerekkel kezelni, és ezt tükröző ellenjavallatot kell beilleszteni az alkalmazási előírás 4.3. pontjába és a betegájékoztató egy vagy több releváns pontjába.

Megállapodás született továbbá az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásról, valamint egy kommunikációs tervről, hogy tájékoztassák az érintett egészségügyi szakembereket a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatos PRES- és RCVS-kockázatról, valamint a kísérőiratok elfogadott módosításairól.

A PRAC az értékelés során további kockázatminimalizáló intézkedéseket vitatott meg, köztük oktatási anyagokat, betegkártyát és egészségügyi szakembereknek szóló figyelemfelhívó kampányokat. Ezeket az intézkedéseket az eljárás során megkérdezett klinikai szakértők is megvitatták, az egyik érdekelt fél által javasolt intézkedések egy részével együtt. A PRES és az RCVS kockázataira vonatkozóan rendelkezésre álló bizonyítékok gondos mérlegelését követően – a kockázatok nagyságrendjét figyelembe véve – ezeket a további intézkedéseket nem tartották arányosnak. A pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatos egyéb ismert kockázatokra vonatkozóan nem volt olyan új azonosított bizonyíték, amely a fent leírtakon túl a PRAC további kockázatminimalizáló intézkedésre vonatkozó ajánlásához vezethetne. A fentiek alapján a bizottság úgy vélte, hogy a pszeudoefedrint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja az engedélyezett javallatokban továbbra is kedvező marad a kísérőiratok javasolt módosításai esetén.

## **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatos farmakovigilanciái adatokon alapuló, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást.
- A PRAC áttekintette a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességét a PRES és az RCVS kockázataival kapcsolatban, a gyógyszerek általános biztonságossági profiljának kontextusában. Ez magában foglalta az EudraVigilance rendszerben és a szakirodalomban rendelkezésre álló adatokat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott, a PRAC kérdéseire adott válaszokat. A PRAC az ad hoc szakértői csoporttal folytatott konzultáció eredményét, valamint egy érdekelt fél beadványát is mérlegelte.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerek hatásossága a jóváhagyott javallatokban megalapozott.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a PRES és az RCVS mint súlyos reakciók a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerek alkalmazásához kapcsolódóan azonosított fontos kockázatok közé tartoznak.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy az áttekintett adatok aggályokat vetnek fel a pszeudoefedrin-tartalmú gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban súlyos vagy nem kontrollált

magas vérnyomásban szenvedő betegeknél, valamint súlyos akut vagy krónikus vesebetegségben/veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, és arra a következtetésre jutott, hogy a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek alkalmazásának ellenjavalltnak kell lennie ezeknél a betegcsoportoknál.

- Továbbá a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezen készítmények kísérőiratait frissíteni kell, hogy azok tükrözzék az ilyen reakciók előfordulásával kapcsolatos jelenlegi ismereteket, valamint a PRES, illetve az RCVS tünetei vagy jelei észlelése esetén követendő intézkedéseket.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező a kísérőiratok fentiekben leírt módosítása esetén.

Ennek következtében a bizottság a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosítást javasolt.

A bizottság továbbá megállapodott az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás tartalmáról, valamint az annak terjesztésére vonatkozó kommunikációs tervről.

### **A CHMP véleménye**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

Következésképpen a CHMP úgy véli, hogy a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fent ismertetett módosításai esetén.

A CHMP ezért javasolja a pseudoefedrin-tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat.