

**II priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## Mokslinės išvados

Pseudoefedrinas yra alfa adrenerginių receptorių agonistas. Pseudoefedrino, kaip dekongestanto, veikimo mechanizmas pagrįstas išsiplėtusių nosies gleivinės arteriolių susitraukimu ir kraujo srauto sumažėjimu, dėl kurių sumažėja rinorėja ir nosies užgulimas. Išgėrus vieną pseudoefedrino dozę, nosies užgulimas praeina per 30 minučių ir poveikis išlieka 4–6 valandas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, vartojami siekiant palengvinti nosies ir sinusų užgulimą – simptomus, kuriuos sukelia paprasta sloga, gripas, sinusitas, alerginis rinosinusitas, vazomotorinis rinitas ir ausies barotrauma (*otitis barotrauma*). Daugelyje ES įregistruotų vaistinių preparatų su pseudoefedriniu yra ir kitų veikliųjų medžiagų, pvz., antihistamininių vaistų, analgetikų ir (arba) vaistų nuo kosulio. Šie vaistų deriniai palengvina iš karto kelis simptomus sergant kvėpavimo sistemos ligomis. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, jau kelis dešimtmečius yra įregistruoti kaip receptiniai vaistai ir kaip nereceptiniai vaistai. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, galima įsigyti daugumoje ES valstybių narių, ir dauguma iš šių vaistų įregistruota vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, o vienas – pagal centralizuotą procedūrą (Aerinaze: 2,5 mg desloratadino / 120 mg pseudoefedrino). Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, yra plačiai vartojami; remiantis pateiktais duomenimis, per metus šiuos vaistus vartoja milijonai pacientų.

Laikomasi nuomonės, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, veiksmingumas siekiant sumažinti nosies užgulimą yra įrodytas. Dėl saugumo pažymėtina, kad yra žinoma, jog vaistai, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, gali būti susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimais, kaip antai hipertenzija, aritmija, širdies nepakankamumu, išemijos rizika (praeinančiais išemijos priepuoliais, miokardo infarktu, smegenų infarktu, išeminiu kolitu ir išemine regos nervo neuropatija) arba hemoraginiu insultu. Skirtingų vaistų informaciniuose dokumentuose pateikiama nevienodo išsamumo informacija apie šiuos nepageidaujamus reiškinius. Siekiant sumažinti šių reiškinių riziką, kai kurių vaistinių preparatų su pseudoefedriniu informaciniuose dokumentuose nurodyti skirtingo griežtumo apribojimai ir įspėjimai. Atskirų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose pateikiama nevienodai išsami informacija apie širdies ir kraujagyslių sistemos ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų riziką.

Vykdamas pseudoefedrino ir ibuprofeno derinio periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų bendro vertinimo (PSUSA) procedūrą (PSUSA/00001711/202207), kuri buvo užbaigta 2023 m. vasario mėn., Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) duomenų bazės „EudraVigilance“ duomenų analizės sistemoje (EVDAS) ir literatūroje rado naujų saugumo duomenų, susijusių su nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą – išeminiais cerebrovaskuliniais reiškiniais, ypač spontaniais užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (UGES) ir grįžtamosios cerebrinės vazokonstrikcijos sindromo (GCVS) atvejais. Būtent šie išeminiai reiškiniai lėmė tai, kad buvo nustatyta daug sunkių išemijos pobūdžio sutrikimų, susijusių su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino. Todėl nuspręsta, kad reikia išsamiai įvertinti šių susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, naudos ir rizikos santykiui. Atsižvelgiant į tai, buvo inicijuota kreipimosi procedūra.

Atliekant šią peržiūrą, PRAC paprašė vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, registruotojų atlikti literatūros apžvalgą, sutelkiant dėmesį į mokslinius straipsnius, susijusius su rimtais išeminiais neurologiniais sutrikimais (daugiausia dėmesio skiriant UGES / GCVS atvejams), pasireiškusiems pavartojus pseudoefedrino, ir pasiūlyti rizikos mažinimo priemones, kurios padėtų išvengti cerebrovaskulinių reiškinų ir kitų žinomų išeminių reiškinų rizikos arba ją sumažinti. PRAC taip pat apsvarstė Europos vaistų agentūros (EMA) atliktą „EudraVigilance“ duomenų analizę ir konsultavosi su ekspertais *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje, kad surinktų daugiau informacijos ir

sužinotų jų nuomonę šiuo klausimu. Šios procedūros metu taip pat gauta trečiųjų šalių pateikta informacija.

2023 m. lapkričio 30 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

### **PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

PRAC laikėsi nuomonės, kad duomenys, kurie buvo peržiūrėti šios kreipimosi procedūros metu, nekelia abejonių dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, veiksmingumo, nes nebuvo pateikta naujų duomenų, kuriais remiantis būtų galima pakeisti jau nustatytą šių vaistinių preparatų naudą, kai jie vartojami pagal atitinkamas patvirtintas indikacijas. Ekspertai, su kuriais konsultuotasi procedūros metu, taip pat patvirtino vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, svarbą taikant simptominių peršalimo / gripo ir alerginio rinito gydymą. Dėl saugumo PRAC peržiūrėjo visus šios peržiūros metu pateiktus duomenis, susijusius su UGES ir GCVS rizika, atsižvelgiant į bendras vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, saugumo charakteristikas. Įvertintas priežastinis pseudoefedrino ryšys su UGES ir GCVS ir nuspręsta, kad jis yra bent pagrįstai galimas. Šis priežastinio ryšio vertinimas buvo pagrįstas iš viso 34 rimtais UGES ir GCVS atvejais, kurie buvo įvertinti kaip tikriausiai arba galimai susiję su pseudoefedriniu, taip pat moksliniais straipsniais, kuriuose pseudoefedrinas apibūdinamas kaip UGES ir GCVS vystymąsi paskatinantis veiksnys, ir tikėtina pseudoefedrino veikimo mechanizmu vystantis UGES ir GCVS.

UGES – tai neurologinis sutrikimas, kuris pasireiškia sutrikus galvos smegenų perfuzijai. GCVS – tai klinikinė būklė, kai galvos smegenų kraujagyslėse pasireiškia daugiažidininis arterijų susitraukimas ir išsiplėtimas. Literatūroje pseudoefedrinas, kaip ir kitos vazoktyviosios medžiagos, apibūdinamas kaip UGES ir GCVS vystymąsi paspartinantis veiksnys. Be to, remiantis klinikiniais duomenimis, pseudoefedrinas gali sukelti nuo dozės priklausomą kraujospūdžio padidėjimą, kuris yra tipinis širdies ir kraujagyslių sistemos ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų komplikacijų, įskaitant UGES ir GCVS, rizikos veiksnys.

Nuspręsta, kad pranešimų apie atskirus UGES ar GCVS atvejus, kurie buvo pripažinti susijusiais su pseudoefedriniu (n=34), yra nedidelis, lyginant su dideliu pseudoefedrino vartojusių pacientų skaičiumi. Ekspertai, su kuriais konsultuotasi šios procedūros metu, pritarė šiai nuomonei. Tačiau PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad visi su pseudoefedriniu susiję atvejai, apie kuriuos pranešta, buvo rimti, dėl jų pacientai buvo hospitalizuoti, o penkiais iš šių atvejų pacientai pasveiko, bet šie sutrikimai sukėlė tam tikrų pasekmių. Be to, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad UGES ir GCVS yra rimtos ligos, tačiau greitai diagnozavus šiuos sindromus ir pradėjus taikyti atitinkamą gydymą, paprastai jų sukelti pakitimai yra grįžtami arba išgydomi. Nė vienu iš peržiūrėtų atvejų, susijusių su pseudoefedrino vartojimu, pacientams nepasireiškė negrįžtamų arba mirtinų UGES sukeltų pakitimų, vis dėlto būta pranešimų ir apie tokius atvejus. Be to, gauta pranešimų apie gyvybei pavojingų formų GCVS su keliais insulto epizodais ir nekontroliuojama masyvia galvos smegenų edema atvejus (nesusijusius su pseudoefedriniu). Todėl ankstyvas atpažinimas ir intervencinės priemonės yra itin svarbūs siekiant teigiamų klinikinių UGES ir GCVS gydymo rezultatų. Taigi, atsižvelgiant į rimtas šių sindromų pasekmes, svarbu kuo labiau sumažinti jų riziką pacientams, gydomiems vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, atsižvelgiant į pagrįstą galimą pseudoefedrino vartojimo sąsają su UGES ir GCVS vystymusi, kaip aprašyta pirmiau. Dėl šios priežasties reikėtų atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, informacinius dokumentus, siekiant informuoti sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus apie UGES ir GCVS, taip pat apie jų požymius ir simptomus ir apie tai, kokių veiksmų reikėtų imtis pasireiškus šioms reakcijoms (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių ir atitinkamą (-us) pakuotės lapelio skyrių (-ius)). Be to, preparato informacinius dokumentus (preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių ir atitinkamą pakuotės lapelio skyrių) reikėtų papildyti informacija

apie nepageidaujamas reakcijas, nurodant, kad apytikriai apskaičiuotas jų dažnis nežinomas („dažnis nežinomas“).

Dėl UGES ir GCVS rizikos veiksnių PRAC atkreipė dėmesį į nustatytą ryšį tarp sunkios hipertenzijos ir UGES bei GCVS rizikos, taip pat į žinomą pseudoefedrino hipertenzinį poveikį. Manoma, kad pacientams, kuriems diagnozuota sunki arba nekontroliuojama hipertenzija, gydomiems vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, kyla didesnė UGES ir GCVS rizika. Atskirai keliuose straipsniuose nurodyta, kad sutrikusi inkstų funkcija (inkstų liga, ūminis inkstų pažeidimas, inkstų nepakankamumas, galutinės stadijos inkstų liga ir inkstų funkcijos sutrikimas) yra svarbus UGES ir GCVS rizikos veiksnys. Pseudoefedrinas daugiausia pašalinamas iš organizmo per inkstus. Žinoma, kad sutrikus inkstų funkcijai padidėja pseudoefedrino koncentracija plazmoje, todėl pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, negalima vartoti šio vaisto. Tad pacientams, kuriems diagnozuota inkstų liga ir (arba) inkstų nepakankamumas, kyla didesnė rizika UGES ir GCVS rizika, kai jie vartoja vaistinius preparatus su pseudoefedriniu. Taigi, PRAC nusprendė, kad pacientų, kuriems diagnozuota sunki arba nekontroliuojama hipertenzija, ir pacientų, kuriems diagnozuota ūminė arba lėtine inkstų liga ir (arba) inkstų nepakankamumas, negalima gydyti vaistiniaisiais preparatais su pseudoefedriniu, ir atsižvelgiant į tai, kontraindikacijų sąrašas (preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrius ir atitinkamas (-i) pakuotės lapelio skyrius (-ai)) turėtų būti papildytas atitinkama kontraindikacija.

Be to, buvo sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir komunikacijos plano, pagal kurį numatoma informuoti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus apie UGES ir GCVS riziką vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, taip pat apie sutartus preparato informacinių dokumentų pakeitimus.

Atliekant vertinimą, PRAC aptarė papildomas rizikos mažinimo priemones, įskaitant mokomąją medžiagą, pacientams skirtą kortelę ir sveikatos priežiūros specialistų informuotumo didinimo kampanijas. Šias priemones taip pat aptarė klinikiniai ekspertai, su kuriais konsultuotasi procedūros metu, taip pat jos aptartos svarstant priemones, kurias pasiūlė vienas iš suinteresuotųjų subjektų. Išsamiai aptarus turimus įrodymus, susijusius su UGES ir GCVS rizika, nuspręsta, kad šios papildomos priemonės neproporcingos, atsižvelgiant į rizikos dydį. Nenustatyta jokių naujų duomenų, susijusių su kita žinoma rizika, siejama su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, dėl kurių PRAC galėtų rekomenduoti nustatyti papildomas rizikos mažinimo priemones, be tų priemonių, kurios jau nurodytos pirmiau. Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas nusprendė, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

## **Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri buvo pradėta remiantis farmakologinio budrumo duomenimis apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, susijusius su UGES ir GCVS rizika, atsižvelgiant į bendras šių vaistų saugumo charakteristikas. Be kita ko, buvo peržiūrėti duomenų bazėje „EudraVigilance“ esantys duomenys, taip pat registruotojų atsakymai į PRAC pateiktus klausimus. PRAC taip pat apsvairstė konsultacijų su *ad hoc* ekspertų grupe rezultatus ir vieno suinteresuotojo subjekto pateiktą informaciją;

- PRAC priėjo prie išvados, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, veiksmingumas yra įrodytas;
- PRAC priėjo prie išvados, kad rimtos UGES ir GCVS reakcijos yra svarbi nustatyta rizika, siejama su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, vartojimu;
- PRAC nusprendė, kad, atsižvelgiant į peržiūrėtus duomenis, kyla susirūpinimą keliančių klausimų dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, vartojimo, gydant pacientus, kuriems diagnozuota sunki arba nekontroliuojama hipertenzija, ir pacientus, kuriems diagnozuota sunki ūminė arba lėtinė inkstų liga ir (arba) inkstų nepakankamumas, todėl priėjo prie išvados, kad turėtų būti nurodyta, jog vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, negalima vartoti šiems pacientų populiacijoms;
- be to, PRAC nusprendė, kad reikia atnaujinti šių vaistinių preparatų informacinius dokumentus, kad juose pateikiamoje informacijoje būtų atsižvelgta į šiuo metu turimas žinias apie šių reakcijų atvejus ir priemones, kurių reikia imtis pasireiškus UGES arba GCVS simptomams ar požymiams;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Komitetas taip pat sutarė dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams turinio ir komunikacijos plano, pagal kurį šis pranešimas bus išplatintas.

### **CHMP nuomonė**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Dėl šios priežasties CHMP rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pseudoefedrino, registracijos pažymėjimų sąlygas.