

**Anness II**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

Il-psewdoefedrina hija agonista tar-riċettur alfa-adrenergiku. Il-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu bħala dekonġestjonant huwa bbażat fuq il-kostrizzjoni tal-arterjoli dilatati tal-mukoża nażali u t-tnaqqis tal-fluss tad-demm, li jnaqqas ir-rinoreja u l-konġestjoni nażali. Wara l-għoti orali ta' doża waħda ta' psewdoefedrina, id-dekonġestjoni nażali sseħħ fi żmien 30 minuta u tippersisti għal 4 sa 6 sigħat.

Il-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina jintużaw għas-serħan sintomatiku ta' konġestjoni nażali jew tas-sinus ikkawżata minn riħ komuni, influwenza, sinusite, rinosinusite allergika, rinite vażomotorja u erotite (otite barotrawma). F'ħafna prodotti mediċinali awtorizzati li fihom il-psewdoefedrina disponibbli fl-UE, il-psewdoefedrina hija kkombinata ma' sustanzi attivi oħrajn, bħal antistamini, analġeżiċi u/jew antitussivi. Dawn il-kombinazzjonijiet jaġixxu bħala serħan għal bosta sintomi f'kundizzjonijiet respiratorji. Il-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina ilhom approvati għal diversi deċennji bħala mediċini li jingħataw biss bir-riċetta tat-tabib (POM) u mediċini li jinxtrow mingħajr riċetta (OTC). Il-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina huma disponibbli fil-parti l-kbira tal-Istati Membri tal-UE, bil-maġġoranza tagħhom ikunu ġew awtorizzati fuq livell nazzjonali u wieħed permezz tal-proċedura ċentralizzata: Aerinaze (deżloratadina 2.5 mg/psewdoefedrina 120 mg). Il-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina jintużaw b'mod komuni, b'esponiment irrapportat ta' miljuni ta' pazjenti kull sena.

L-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina fl-indikazzjonijiet awtorizzati hija kkunsidrata stabbilita fi tnaqqis fuq perjodu qasir tal-konġestjoni nażali. F'termini ta' sigurtà, il-mediċini li fihom il-psewdoefedrina huma magħrufa li jkunu assoċjati ma' riskji kardjovaskulari bħal pressjoni għolja, aritmiji, insuffiċjenza kardijaka, riskji iskemici (attakk iskemiku temporanju, MI, aċċident ċerebrovaskulari, kolite iskemika u newropatija ottika iskemika) jew puplesija emorraġika. Dawn l-avvenimenti avversi huma ttikkettati fl-informazzjoni dwar il-prodott f'livelli differenti. Livelli differenti ta' restrizzjonijiet u twissijiet huma inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' xi prodotti mediċinali tal-psewdoefedrina biex jitnaqqsu dawn ir-riskji. Il-firxa tal-informazzjoni relatata mar-riskji kardjovaskulari u ċerebrovaskulari tvarja fost il-prodotti mediċinali individwali.

Bħala parti mill-proċedura tal-PSUSA għall-psewdoefedrina f'kombinazzjoni ma' ibuprofen (PSUSA/00001711/202207) konkluzja fi Frar 2023, *data* ta' sigurtà ġdida relatata ma' reazzjonijiet avversi tal-mediċina ċerebrovaskulari iskemika, b'mod partikolari każijiet spontanji ta' PRES u RCVS, ġiet identifikata mill-PRAC fis-sistema ta' analiżi tad-*data* tal-EudraVigilance (EVDAS) u fil-letteratura. Dawn l-avvenimenti iskemici kkontribwixxew għal akkumulazzjoni ta' riskji severi ta' natura iskemika osservati flimkien ma' prodotti li fihom il-psewdoefedrina. Għalhekk, kien ikkunsidrat li kienet meħtieġa valutazzjoni bir-reqqa sabiex jiġi vvalutat l-impatt ta' dan it-tħassib fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom il-psewdoefedrina. Inbdiet proċedura ta' referenza kif xieraq.

Bħala parti minn dan ir-rieżami, il-PRAC talab lid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina biex iwettqu analiżi tal-letteratura ffokata fuq pubblikazzjonijiet rigward disturbi newroloġiċi iskemici serji (b'enfasi fuq avvenimenti PRES/RCVS) wara l-għoti tal-psewdoefedrina u jipproponu miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju biex jipprevjenu jew itaffu r-riskji ta' avvenimenti ċerebrovaskulari u avvenimenti iskemici magħrufa oħra. Il-PRAC ikkunsidra wkoll analiżi ta' EudraVigilance (EV) imwettqa mill-EMA u kkonsulta esperti fil-kuntest ta' laqgħa ta' grupp ta' esperti ad-hoc, biex jiġbor aktar informazzjoni u l-fehmiet tagħhom dwar il-kwistjoni. Ġiet riċevuta wkoll sottomissjoni ta' parti terza bħala parti minn din il-proċedura.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni fit-30 ta' Novembru 2023 li mbagħad ġiet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

## Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-PRAC ikkunsidra li d-*data* riveduta fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' riferiment ma tiddubitax l-effikaċja ta' prodotti li fihom il-psewdoefedrina peress li ma kienx hemm *data* ġdida disponibbli li tibdel il-benefiċċju diġà stabbilit ta' dawn il-prodotti mediċinali fl-indikazzjonijiet approvati rispettivi. Il-post fit-terapija ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina bħala trattament sintomatiku ta' riħ/influenza u rinite allergika ġie kkonfermat ukoll mill-esperti kkonsultati fil-proċedura. Fir-rigward tas-sigurtà, il-PRAC irreveda t-totalità tad-*data* sottomessa matul dan ir-rieżami fir-rigward tar-riskji ta' PRES u RCVS fil-kuntest tal-profil globali tas-sigurtà tal-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina. Ir-relazzjoni kawżali bejn il-psewdoefedrina u PRES u RCVS ġiet ivvalutata u kkunsidrata mill-inqas raġonevolment possibbli. Din il-valutazzjoni tal-kawżalità kienet appoġġata minn total ta' 34 każ serju ta' PRES u RCVS ivvalutati bħala probabbilment jew possibbilment relatati mal-psewdoefedrina, l-artikli tal-letteratura li jiddeskrivu l-psewdoefedrina bħala skattatur għal PRES u RCVS, flimkien mal-mekkanizmu plawżibbli tal-azzjoni tal-psewdoefedrina fl-iżvilupp ta' PRES u RCVS.

PRES hija disturb newroloġiku kkawżat mid-diżregolazzjoni tal-perfużjoni ċerebrali. RCVS hija kundizzjoni medika li fiha jkun hemm kostrizzjoni arterjali multifokali u dilazzjoni fil-vaskulatura ċerebrali. Il-psewdoefedrina hija deskritta fil-letteratura bħala fattur preċipitanti għall-iżvilupp ta' PRES u RCVS flimkien ma' aġenti vażoattivi oħrajn. Barra minn hekk, id-*data* klinika tindika li l-psewdoefedrina tista' tikkawża żieda dipendenti fuq id-doża fil-pressjoni tad-dem, li hija fattur ta' riskju standard għal kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u ċerebrovaskulari inklużi PRES u RCVS.

L-għadd ta' rapporti ta' każijiet ta' PRES jew RCVS identifikati bħala relatati mal-psewdoefedrina (n=34) ma kienx ikkunsidrat għoli meta mqabbel mal-espożizzjoni għolja tal-pazjent għall-psewdoefedrina. Dan ġie miftiehem mill-esperti kkonsultati matul il-proċedura. Madankollu, il-PRAC innota li l-każijiet kollha rrapportati bil-psewdoefedrina kienu serji, wasslu għal rikoveru l-isptar u f'5 mill-każijiet, ġie rrapportat irkupru bil-konsegwenzi. Barra minn hekk, il-PRAC innota li PRES u RCVS huma kundizzjonijiet serji, filwaqt li normalment huma reversibbli jew riżolti b'dijanjożi u ġestjoni fil-pront. Minkejja li ma ġewx osservati fil-każijiet rieżaminati b'rabta mal-użu tal-psewdoefedrina, madankollu ġew irrapportati każijiet ta' PRES irriversibbli jew fatali. Barra minn hekk, ġew irrapportati forom ta' RCVS ta' periklu għall-ħajja b'diversi puplesiji u edema tal-moħħ massiva mhux ikkontrollata (mhux b'rabta mal-psewdoefedrina). Id-detezzjoni bikrija u l-interventi huma għalhekk kruċjali biex jinkiseb riżultat kliniku favorevoli ta' PRES u RCVS. B'riżultat ta' dan, meta titqies is-serjetà ta' dawn is-sindromi, huwa importanti li tiġi minimizzata l-okkorrenza tagħhom f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina minħabba r-rabta raġonevoli possibbli bejn l-użu tal-psewdoefedrina u l-iżvilupp ta' PRES u RCVS kif deskritt hawn fuq. Konsegwentement, l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina għandha tiġi aġġornata biex tinforma lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCPs) u lill-pazjenti dwar PRES u RCVS, is-sinjali u s-sintomi tagħhom, u x'azzjonijiet għandhom jittiehdu f'każ li jseħħu r-reazzjonijiet (sezzjoni 4.4 tal-SmPC u sezzjoni (ijiet) tal-fuljett ta' tagħrif korrispondenti). Barra minn hekk, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jiżiedu bi frekwenza stmata "mhux magħrufa" mal-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.8 tal-SmPC u sezzjoni tal-fuljett ta' tagħrif korrispondenti).

B'mod partikolari dwar il-fatturi ta' riskju għal PRES u RCVS, il-PRAC innota r-rabta stabbilita bejn pressjoni għolja severa u r-riskju ta' PRES u RCVS kif ukoll l-effetti ipertensivi magħrufa tal-psewdoefedrina. Pazjenti bi pressjoni għolja severa jew bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata ttrattati bi prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina huma kkunsidrati li jkunu f'riskju akbar biex jiżviluppaw PRES u RCVS. B'mod separat, f'diversi artikli, il-funzjoni tal-kliwi indebolita (mard tal-kliwi, ħsara akuta fil-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwi, mard tal-kliwi fl-aħħar stadju u indeboliment tal-kliwi) hija rrapportata bħala fattur ta' riskju sinifikanti għal PRES u RCVS. Il-psewdoefedrina tiġi primarjament eliminata mill-kliwi. L-indeboliment tal-kliwi huwa magħruf li jżid il-livelli tal-psewdoefedrina fil-plażma u ma għandux jintuza minn dawk b'indeboliment tal-kliwi sever. Għalhekk,

il-pazjenti b'mard tal-kliewi/insuffiċjenza tal-kliewi ikollhom riskju akbar ta' PRES u RCVS meta jieħdu prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina. Bħala konklużjoni, il-PRAC ikkunsidra li pazjenti bi pressjoni għolja severa jew mhux ikkontrollata u pazjenti b'mard tal-kliewi/insuffiċjenza tal-kliewi akuta jew kronika severa ma għandhomx jiġu ttrattati bi prodotti mediċinali tal-psewdoefedrina u għandha tiżdied kontraindikazzjoni kif xieraq (sezzjoni 4.3 tal-SmPC u sezzjoni(jiet) korrispondenti tal-fuljett ta' tagħrif).

Kien hemm qbil ukoll dwar komunikazzjoni diretta lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, biex il-professjonisti fil-kura tal-saħħa rilevanti jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' PRES u RCVS bi prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina u l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju ġew diskussi mill-PRAC matul il-valutazzjoni, inklużi materjali edukattivi, kard tal-pazjenti u kampanji ta' sensibilizzazzjoni għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa. Dawn il-miżuri ġew diskussi wkoll mill-esperti kliniċi kkonstati matul il-proċedura u parti mill-miżuri proposti minn parti kkonċernata waħda. Wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-evidenza disponibbli relatata mar-riskji ta' PRES u RCVS, dawn il-miżuri addizzjonali ma kinux ikkunsidrati proporzjonati meta wieħed iqis id-daqs tar-riskji. Ma kien hemm l-ebda evidenza identifikata ġdida relatata ma' riskji magħrufa oħrajn assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina li jistgħu jwasslu għal rakkomandazzjoni tal-PRAC għal aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju lil hinn minn dawk deskritti hawn fuq. Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina fl-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott.

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

### **Billi**

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta mid-*data* ta' farmakovigilanza dwar il-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina.
- Il-PRAC irreveđa t-totalità tad-*data* disponibbli għal prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina fir-rigward tar-riskji ta' PRES u RCVS fil-kuntest tal-profil tas-sigurtà ġenerali tal-mediċini. Din inkludiet *data* disponibbli f'EudraVigilance, fil-letteratura, kif ukoll it-tweġibiet għall-mistoqsijiet mill-PRAC sottomessi mill-MAHs. Il-PRAC ikkunsidra wkoll l-eżitu tal-konsultazzjoni ma' grupp ta' esperti ad hoc u sottomissjoni minn parti kkonċernata waħda.
- Il-PRAC ikkonkluda li l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina fl-indikazzjonijiet approvati tagħha hija stabbilita.
- Il-PRAC ikkonkluda li r-reazzjonijiet serji ta' PRES u RCVS huma riskji identifikati importanti assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina.
- Il-PRAC kien tal-fehma li d-*data* rieżaminata tqajjem tħassib dwar l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina f'pazjenti bi pressjoni għolja severa jew mhux ikkontrollata u f'pazjenti b'mard tal-kliewi/insuffiċjenza tal-kliewi akuta jew kronika severa, u kkonkluda li l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina għandu jkun kontraindikati f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.
- Barra minn hekk, il-PRAC ikkonkluda li hemm bżonn li tiġi aġġornata l-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn il-prodotti biex tirrifletti l-għarfien attwali dwar l-okkorrenza ta' dawn ir-reazzjonijiet u l-miżuri li għandhom jiġu segwiti f'każ ta' sintomi jew sinjali ta' PRES jew RCVS.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina huwa favorevoli soġġett għall-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott kif deskritt hawn fuq.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina.

Il-Kumitat qabel ukoll dwar il-kontenut ta' komunikazzjoni diretta tal-professjonisti fil-kura tas-saħħa flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni għad-distribuzzjoni tagħha.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konsegwentement, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li fihom il-psewdoefedrina.