

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Pseudo-efedrine is een alfa-adrenergische receptoragonist. Het werkingsmechanisme van het middel als decongestivum is gebaseerd op de vernauwing van gedilateerde arteriolen van het neusslijmvlies en vermindering van de bloedstroom, waardoor de rinorroe en de neusverstopping afnemen. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis pseudo-efedrine treedt binnen 30 minuten neusontstopping op en deze houdt 4 tot 6 uur aan.

Geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten worden gebruikt voor de symptomatische verlichting van neusverstopping of sinuscongestie veroorzaakt door verkoudheid, griep, sinusitis, allergische rinosinusitis, vasomotorische rinitis en aerotitis (otitis barotrauma). In veel goedgekeurde geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten en die in de EU verkrijgbaar zijn, wordt pseudo-efedrine gecombineerd met andere werkzame stoffen, zoals antihistaminica, analgetica en/of antitussiva. Deze combinaties bieden verlichting van diverse symptomen bij luchtwegaandoeningen. Geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten zijn al tientallen jaren goedgekeurd als receptplichtige geneesmiddelen (POM) en vrij verkrijgbare geneesmiddelen. Geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten zijn verkrijgbaar in de meeste lidstaten van de EU. Het merendeel ervan is goedgekeurd op nationaal niveau en één middel via de gecentraliseerde procedure: Aerinaze (desloratadine 2,5 mg/pseudo-efedrine 120 mg). Geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten worden op grote schaal gebruikt, met een gemelde blootstelling van miljoenen patiënten per jaar.

De werkzaamheid van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten voor de goedgekeurde indicaties wordt geacht te zijn vastgesteld bij kortdurende vermindering van neusverstopping. Wat betreft de veiligheid, is bekend dat geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten in verband worden gebracht met cardiovasculaire risico's zoals hypertensie, aritmie, hartfalen, ischemische risico's (transiënte ischemische aanval, MI, cerebrovasculair accident, ischemische colitis en ischemische optische neuropathie) en hemorragische beroerte. Deze bijwerkingen worden in wisselende mate in de productinformatie vermeld. Om deze risico's te beperken zijn in de productinformatie van sommige geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten verschillende niveaus van beperkingen en waarschuwingen opgenomen. De omvang van de informatie met betrekking tot cardiovasculaire en cerebrovasculaire risico's verschilt per afzonderlijk geneesmiddel.

Als onderdeel van de PSUSA-procedure voor pseudo-efedrine in combinatie met ibuprofen (PSUSA/00001711/202207), die in februari 2023 werd afgerond, vond het PRAC nieuwe gegevens over de veiligheid in verband met ischemische cerebrovasculaire bijwerkingen, met name spontane gevallen van PRES en RCVS, in het EudraVigilance-gegevensanalysestelsel (EVDAS) en in de literatuur. Deze ischemische voorvallen droegen bij tot een accumulatie van ernstige risico's van ischemische aard die werden waargenomen in verband met producten die pseudo-efedrine bevatten. Daarom werd geoordeeld dat een grondige beoordeling nodig was om de invloed van deze bedenkingen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten te beoordelen.

Dienovereenkomstig werd een verwijzingsprocedure in gang gezet.

Als onderdeel van deze beoordeling verzocht het PRAC de houders van de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten een literatuuronderzoek uit te voeren gericht op publicaties met betrekking tot ernstige ischemische neurologische aandoeningen (met de nadruk op gevallen van PRES/RCVS) na toediening van pseudo-efedrine, en risicobeperkende maatregelen voor te stellen om de risico's op cerebrovasculaire voorvallen en andere bekende ischemische voorvallen te voorkomen of te beperken. Het PRAC nam ook een door het EMA uitgevoerde EudraVigilance-analyse in overweging en raadpleegde deskundigen in het kader van een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen om verdere informatie en hun standpunten over de kwestie te verzamelen. In het kader van deze procedure werd ook een bijdrage van derden ontvangen.

Het PRAC stelde op 30 november 2023 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het PRAC was van oordeel dat de in het kader van deze verwijzingsprocedure beoordeelde gegevens geen twijfel doen rijzen over de werkzaamheid van producten die pseudo-efedrine bevatten, aangezien er geen nieuwe gegevens beschikbaar gesteld waren die iets zouden kunnen veranderen aan het reeds vastgestelde voordeel van deze geneesmiddelen voor de respectieve goedgekeurde indicaties. De plaats die geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten innemen bij de symptomatische behandeling van verkoudheid/griep en allergische rinitis werd ook bevestigd door de tijdens de procedure geraadpleegde deskundigen. Wat betreft de veiligheid, heeft het PRAC het geheel aan tijdens deze beoordeling ingediende gegevens met betrekking tot de risico's op PRES en RCVS beoordeeld in het kader van het algehele veiligheidsprofiel van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten. Het oorzakelijk verband tussen pseudo-efedrine en PRES en RCVS werd beoordeeld en ten minste redelijkerwijs mogelijk geacht. Deze beoordeling van de causaliteit werd ondersteund door in totaal 34 ernstige gevallen van PRES en RCVS waarvan werd vastgesteld dat deze waarschijnlijk of mogelijk verband houden met pseudo-efedrine, de artikelen in de literatuur waarin pseudo-efedrine wordt beschreven als trigger voor PRES en RCVS en het plausibele werkingsmechanisme van pseudo-efedrine bij de ontwikkeling van PRES en RCVS.

PRES is een neurologische aandoening die wordt veroorzaakt door de ontregeling van de cerebrale perfusie. RCVS is een medische aandoening waarbij sprake is van multifocale arteriële constrictie en dilatatie in de cerebrale vasculatuur. Pseudo-efedrine wordt samen met andere vasoactieve stoffen in de literatuur beschreven als een precipiterende factor voor de ontwikkeling van PRES en RCVS. Daarnaast wijzen klinische gegevens erop dat pseudo-efedrine een dosisafhankelijke stijging van de bloeddruk kan veroorzaken, wat een standaard risicofactor is voor cardiovasculaire en cerebrovasculaire complicaties, waaronder PRES en RCVS.

Het aantal gemelde gevallen van PRES of RCVS waarvan werd vastgesteld dat deze verband houden met pseudo-efedrine (n=34), werd, afgezet tegen de hoge blootstelling van patiënten aan pseudo-efedrine, niet als hoog beschouwd. De deskundigen die tijdens de procedure werden geraadpleegd, waren het hierover eens. Het PRAC merkte echter op dat alle gemelde gevallen in verband met pseudo-efedrine ernstig van aard waren en tot ziekenhuisopname leidden en dat in vijf van de gevallen herstel met restletsel werd gemeld. Daarnaast merkte het PRAC op dat PRES en RCVS ernstige aandoeningen zijn en dat deze doorgaans reversibel zijn of kunnen worden opgelost met snelle diagnose en behandeling. Er zijn niettemin gevallen van irreversibele of dodelijke PRES gemeld, ook al was daar in de gevallen die werden beoordeeld in verband met het gebruik van pseudo-efedrine, geen sprake van. Daarnaast zijn er levensbedreigende vormen van RCVS met meerdere beroertes en ongecontroleerd, omvangrijk hersenoedeem gemeld (niet in verband met pseudo-efedrine). Vroegtijdige herkenning en interventies zijn daarom van cruciaal belang voor het bereiken van een gunstige klinische uitkomst van PRES en RCVS. Gezien de ernst van deze syndromen en het redelijke mogelijke verband tussen het gebruik van pseudo-efedrine en de ontwikkeling van PRES en RCVS zoals hierboven beschreven, is het daarom belangrijk het optreden ervan bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten, tot een minimum te beperken. Daarom moet de productinformatie van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten worden bijgewerkt om professionele zorgverleners en patiënten te informeren over PRES en RCVS en de tekenen en symptomen van deze aandoeningen, en over de maatregelen die moeten worden genomen indien de reacties optreden (rubriek 4.4 van de SPC en de desbetreffende rubriek(en) van de bijsluiters).

Daarnaast moeten de bijwerkingen aan de productinformatie worden toegevoegd met de geschatte frequentie 'niet bekend' (rubriek 4.8 van de SPC en de desbetreffende rubriek van de bijsluiter).

Met betrekking tot risicofactoren voor PRES en RCVS wees het PRAC met name op het vastgestelde verband tussen ernstige hypertensie en het risico op PRES en RCVS alsook de bekende hypertensieve effecten van pseudo-efedrine. Patiënten met ernstige of ongecontroleerde hypertensie die worden behandeld met geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten, worden geacht een verhoogd risico te lopen op het ontwikkelen van PRES en RCVS. Los daarvan wordt in meerdere artikelen een verminderde nierfunctie (nierziekte, acuut nierletsel, nierfalen, eindstadium nierziekte en nierinsufficiëntie) gemeld als een significante risicofactor voor PRES en RCVS. Pseudo-efedrine wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Het is bekend dat nierinsufficiëntie de plasmaconcentraties van pseudo-efedrine verhoogt; pseudo-efedrine mag niet worden gebruikt door personen met ernstige nierinsufficiëntie. Patiënten met nierziekte/nierfalen lopen derhalve een verhoogd risico op PRES en RCVS wanneer zij geneesmiddelen gebruiken die pseudo-efedrine bevatten. Concluderend was het PRAC van mening dat patiënten met ernstige of ongecontroleerde hypertensie en patiënten met ernstige acute of chronische nierziekte of ernstig acuut of chronisch nierfalen niet mogen worden behandeld met geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten en dat dienovereenkomstig een contra-indicatie moet worden toegevoegd (rubriek 4.3 van de SPC en de desbetreffende rubriek(en) van de bijsluiter).

Er werd ook overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en een communicatieplan om relevante professionele zorgverleners te informeren over de risico's van PRES en RCVS bij gebruik van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten en over de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Tijdens de beoordeling heeft het PRAC verdere risicobeperkende maatregelen besproken, waaronder voorlichtingsmateriaal, een patiëntenkaart en bewustmakingscampagnes voor professionele zorgverleners. Deze maatregelen en een deel van de door één belanghebbende voorgestelde maatregelen werden ook besproken door de tijdens de procedure geraadpleegde klinische deskundigen. Na zorgvuldige bestudering van het beschikbare bewijsmateriaal met betrekking tot de risico's op PRES en RCVS werden deze aanvullende maatregelen, gezien de omvang van de risico's, niet proportioneel geacht. Er was geen nieuw bewijs vastgesteld met betrekking tot andere bekende risico's in verband met geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten, dat zou kunnen leiden tot een aanbeveling van het PRAC voor verdere risicobeperkende maatregelen naast de hierboven beschreven maatregelen. Gezien het bovenstaande was het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten gunstig blijft voor de goedgekeurde indicaties, met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten, in aanmerking genomen;
- het PRAC heeft het geheel aan beschikbare gegevens voor geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten met betrekking tot de risico's op PRES en RCVS beoordeeld in het kader van het algehele veiligheidsprofiel van de geneesmiddelen. Dit omvatte gegevens die beschikbaar waren in EudraVigilance en in de literatuur, en de door de vergunninghouders ingediende antwoorden op de vragen van het PRAC. Het PRAC heeft ook de uitkomst van het overleg met

een ad-hocgroep van deskundigen en een bijdrage van één belanghebbende in aanmerking genomen;

- het PRAC heeft geconcludeerd dat de werkzaamheid van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten is vastgesteld voor de goedgekeurde indicaties;
- het PRAC heeft geconcludeerd dat de ernstige reacties van PRES en RCVS belangrijke vastgestelde risico's zijn in verband met het gebruik van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten;
- het PRAC was van mening dat de beoordeelde gegevens aanleiding geven tot bezorgdheid over het gebruik van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten bij patiënten met ernstige of ongecontroleerde hypertensie en bij patiënten met ernstige acute of chronische nierziekte of ernstig acuut of chronisch nierfalen, en heeft geconcludeerd dat het gebruik van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten moet worden gecontra-indiceerd in deze patiëntenpopulaties;
- daarnaast heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van deze producten moet worden bijgewerkt om rekening te houden met de huidige kennis over het optreden van deze reacties en de maatregelen die moeten worden genomen in geval van tekenen of symptomen van PRES of RCVS;

heeft het PRAC, gezien het bovenstaande, geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten gunstig is, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het Comité beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten aan.

Het Comité heeft ook overeenstemming bereikt over de inhoud van een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners, in combinatie met een communicatieplan voor de verspreiding daarvan.

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Het CHMP is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die pseudo-efedrine bevatten.