

Vedlegg II
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Pseudoefedrin er en alfa-adrenerg reseptoragonist. Virkemekanismen som avsvellende middel er basert på sammentrekning av utvidede arterioler i neselimhinnen og reduksjon av blodstrømmen, noe som reduserer snue og nesetetthet. Etter oral administrering av en enkeltdose pseudoefedrin finner avsvelling sted innen 30 minutter og vedvarer i 4–6 timer.

Pseudoefedrinholdige legemidler brukes til symptomatisk lindring av nese- eller bihuletetthet forårsaket av forkjølelse, influensa, bihulebetennelse, allergisk rhinosinussitt, vasomotorisk rhinitt og aerotitt (otitis barotrauma). I mange autoriserte pseudoefedrinholdige legemidler som er tilgjengelige i EU, er pseudoefedrin kombinert med andre virkestoffer, f.eks. antihistaminer, analgetika og/eller antitussiva. Disse kombinasjonene lindrer flere symptomer ved luftveislidelser. Pseudoefedrinholdige legemidler har vært godkjent i flere tiår som reseptbelagte legemidler og reseptfrie legemidler. Pseudoefedrinholdige legemidler er tilgjengelige i de fleste EU-medlemsstatene, der de fleste er blitt godkjent nasjonalt og ett gjennom den sentraliserte prosedyren: Aerinaze (desloratadin 2,5 mg/pseudoefedrin 120 mg). Pseudoefedrinholdige legemidler er mye brukt, og det rapporteres om eksponering av millioner av pasienter hvert år.

Effekten av pseudoefedrinholdige legemidler ved de godkjente indikasjonene anses som etablert ved korttidsreduksjon av nesetetthet. Når det gjelder sikkerhet, er det kjent at pseudoefedrinholdige legemidler er forbundet med kardiovaskulær risiko som hypertensjon, arytmier, hjertesvikt, iskemisk risiko (forbigående iskemisk anfall, hjerteinfarkt, cerebrovaskulær hendelser, iskemisk kolitt og iskemisk optisk nevropati) eller hemoragisk hjerneslag. Disse bivirkningene er merket i produktinformasjonen i varierende grad. Forskjellige nivåer av restriksjoner og advarsler er inkludert i produktinformasjonen til noen pseudoefedrinholdige legemidler for å redusere disse risikoene. Omfanget av informasjonen knyttet til kardiovaskulær og cerebrovaskulær risiko varierer for de enkelte legemidlene.

Som en del av PSUSA-prosedyren for pseudoefedrin i kombinasjon med ibuprofen (PSUSA/00001711/202207), som ble avsluttet i februar 2023, identifiserte PRAC nye sikkerhetsdata relatert til iskemiske cerebrovaskulære bivirkninger, spesielt spontane tilfeller av PRES og RCVS, i dataanalysesystemet EudraVigilance (EVDAS) og i litteraturen. Disse iskemiske hendelsene bidro til en akkumulering av alvorlige risikoer av iskemisk art som var blitt observert i forbindelse med pseudoefedrinholdige legemidler. Derfor ble det vurdert at en grundig evaluering var nødvendig for å vurdere effekten av disse faktorene på pseudoefedrinholdige legemidlers nytte-risiko-forhold. Det ble i henhold til dette iverksatt en henvisningsprosedyre.

Som en del av denne gjennomgangen anmodet PRAC innehaverne av markedsføringstillatelsene for pseudoefedrinholdige legemidler om å utføre en litteraturgjennomgang med fokus på publikasjoner om alvorlige iskemiske nevrologiske lidelser (med fokus på PRES/RCVS-hendelser) etter at pseudoefedrin var administrert, og foreslå risikoreduserende tiltak for å forebygge eller redusere risikoen for cerebrovaskulære hendelser og andre kjente iskemiske hendelser. PRAC vurderte også en EudraVigilance-analyse (EV) utført av EMA og konsulterte eksperter i forbindelse med et adhoc-ekspertgruppemøte for å innhente ytterligere informasjon og synspunkter i saken. Det ble også mottatt et tredjeparts innspill som en del av denne prosedyren.

PRAC vedtok en anbefaling 30. november 2023 som deretter ble vurdert av CHMP, i samsvar med artikkel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

PRAC mente at de opplysningene som ble gjennomgått i forbindelse med denne henvisningsprosedyren, ikke stiller spørsmål ved effekten av pseudoefedrinholdige legemidler, siden det ikke ble offentliggjort nye opplysninger for å endre den allerede fastsatte nytten av disse legemidlene i de respektive godkjente indikasjonene. Pseudoefedrinholdige legemidlers plass i terapien som symptomatisk behandling av forkjølelse/influenza og allergisk rhinitt ble også bekreftet av ekspertene som ble konsultert i prosedyren. Når det gjelder sikkerhet, gjennomgikk PRAC alle de opplysningene som ble framlagt under denne vurderingen med hensyn til risikoen for PRES og RCVS i sammenheng med den generelle sikkerhetsprofilen for pseudoefedrinholdige legemidler.

Årsakssammenhengen mellom pseudoefedrin og PRES og RCVS ble vurdert og ansett som i det minste rimelig mulig. Denne vurderingen av årsakssammenhengen ble støttet av totalt 34 alvorlige tilfeller av PRES og RCVS som ble vurdert som sannsynligvis eller muligens relatert til pseudoefedrin, litteraturartiklene som beskriver pseudoefedrin som en utløsende faktor for PRES og RCVS, og den plausible virkningsmekanismen for pseudoefedrin ved utvikling av PRES og RCVS.

PRES er en nevrologisk lidelse forårsaket av dysregulering av cerebral perfusjon. RCVS er en medisinsk tilstand med multifokal arteriell innsnevring og utvidelse av hjernens blodårer. Pseudoefedrin er beskrevet i litteraturen som en utløsende faktor for utvikling av PRES og RCVS sammen med andre vasoaktive midler. I tillegg indikerer kliniske data at pseudoefedrin kan forårsake en doseavhengig økning i blodtrykket, noe som er en standard risikofaktor for kardiovaskulære og cerebrovaskulære komplikasjoner, herunder PRES og RCVS.

Antall rapporterte tilfeller av PRES eller RCVS som ble identifisert som relatert til pseudoefedrin ($n = 34$), ble ikke ansett som høyt sammenlignet med den høye pasienteksponeringen for pseudoefedrin. Ekspertene som ble konsultert under prosedyren, sa seg enig i dette. PRAC bemerket imidlertid at alle de rapporterte tilfellene med pseudoefedrin var alvorlige og førte til sykehusinnleggelse, og at det i fem av tilfellene ble rapportert om bedring med følgesykdommer. PRAC bemerket dessuten at PRES og RCVS er alvorlige tilstander, men at de vanligvis er reversible eller går over ved rask diagnostisering og behandling. Selv om tilfeller av irreversibel eller dødelig PRES ikke er observert i de gjennomgåtte tilfellene i forbindelse med bruk av pseudoefedrin, er det likevel rapportert om slike tilfeller. I tillegg er det rapportert livstruende former for RCVS med flere slag og ukontrollert massiv hjerneødem (ikke i forbindelse med pseudoefedrin). Tidlig oppdagelse og intervensjon er derfor avgjørende for å oppnå et gunstig klinisk utfall ved PRES og RCVS. Med tanke på hvor alvorlige disse syndromene er, er det derfor viktig å begrense forekomsten av dem hos pasienter som behandles med pseudoefedrinholdige legemidler, siden det er en sannsynlig sammenheng mellom bruk av pseudoefedrin og utvikling av PRES og RCVS som beskrevet ovenfor. Produktinformasjonen for pseudoefedrinholdige legemidler bør derfor oppdateres for å informere helsepersonell og pasienter om PRES og RCVS, tegn og symptomer på dem, og hvilke tiltak som bør iverksettes hvis reaksjonene oppstår (pkt. 4.4 i preparatomtalen og tilhørende avsnitt i pakningsvedlegget). I tillegg skal bivirkningene tilføyes med en estimert frekvens som «ikke kjent» i produktinformasjonen (pkt. 4.8 i preparatomtalen og tilsvarende avsnitt i pakningsvedlegget).

Når det gjelder risikofaktorer for PRES og RCVS, bemerket PRAC særlig den etablerte sammenhengen mellom alvorlig hypertensjon og risiko for PRES og RCVS, og de kjente hypertensive effektene av pseudoefedrin. Pasienter med alvorlig hypertensjon eller ukontrollert hypertensjon som behandles med pseudoefedrinholdige legemidler, anses å ha økt risiko for å utvikle PRES og RCVS. I flere artikler rapporteres nedsatt nyrefunksjon (nyresykdom, akutt nyreskade, nyresvikt, nyresykdom i sluttstadiet og nedsatt nyrefunksjon) som en betydelig risikofaktor for PRES og RCVS. Pseudoefedrin skilles primært ut via nyrene. Nedsatt nyrefunksjon er kjent for å øke plasmanivåene av pseudoefedrin og bør ikke brukes av personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Derfor har pasienter med nyresykdom/nyresvikt økt risiko for PRES og RCVS når de tar pseudoefedrinholdige legemidler. PRAC

konkluderte med at pasienter med alvorlig eller ukontrollert hypertensjon og pasienter med alvorlig akutt eller kronisk nyresykdom/nyresvikt ikke bør behandles med pseudoefedrinholdige legemidler, og at det bør tilføyes en kontraindikasjon (pkt. 4.3 i preparatomtalen og tilsvarende avsnitt i pakningsvedlegget).

Det ble også avtalt et kjære helsepersonell-brev, sammen med en kommunikasjonsplan, for å informere relevant helsepersonell om risikoen for PRES og RCVS med pseudoefedrinholdige legemidler og de avtalte endringene i produktinformasjonen.

Ytterligere risikobegrensende tiltak ble drøftet av PRAC under vurderingen, herunder undervisningsmateriell, pasientkort og bevisstgjøringskampanjer for helsepersonell. Disse tiltakene ble også drøftet av de kliniske ekspertene som ble konsultert under prosedyren, og en del av de tiltakene som ble foreslått av én interessent. Etter en grundig vurdering av den tilgjengelige dokumentasjonen knyttet til risikoen for PRES og RCVS ble disse ytterligere tiltakene ikke ansett som forholdsmessige i forhold til risikoens størrelse. Det ble ikke identifisert ny dokumentasjon knyttet til andre kjente risikoer forbundet med pseudoefedrinholdige legemidler som kunne føre til en PRAC-anbefaling for ytterligere risikobegrensende tiltak utover dem som er beskrevet ovenfor. Basert på det ovennevnte vurderte komiteen at nytte–risiko-forholdet for pseudoefedrinholdige legemidler ved de godkjente indikasjonene forblir gunstig avhengig av de anbefalte endringene av produktinformasjonen.

Begrunnelser for PRACs anbefaling

Betraktninger

- PRAC vurderte prosedyren i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge av data fra legemiddelovervåking for pseudoefedrinholdige legemidler.
- PRAC gjennomgikk alle tilgjengelige data om pseudoefedrinholdige legemidler i forhold til risikoen for PRES og RCVS i sammenheng med legemidlenes generelle sikkerhetsprofil. Dette omfattet data som var tilgjengelige i EudraVigilance og i litteraturen, og svarene på spørsmålene fra PRAC som ble sendt inn av innehaverne av markedsføringstillatelsene. PRAC vurderte også resultatet av konsultasjonen med en adhoc-ekspertgruppe og et innspill fra én interessent.
- PRAC konkluderte med at effekten av pseudoefedrinholdige legemidler ved de godkjente indikasjonene er fastslått.
- PRAC konkluderte med at de alvorlige reaksjonene ved PRES og RCVS er viktige identifiserte risikoer forbundet med bruk av pseudoefedrinholdige legemidler.
- PRAC var av den oppfatning at de dataene som ble gjennomgått, vekker bekymringer om bruk av pseudoefedrinholdige legemidler hos pasienter med alvorlig eller ukontrollert hypertensjon og hos pasienter med alvorlig akutt eller kronisk nyresykdom/nyresvikt, og konkluderte med at bruk av pseudoefedrinholdige legemidler bør være kontraindisert i disse pasientgruppene.
- I tillegg konkluderte PRAC med at det er behov for å oppdatere produktinformasjonen for disse legemidlene for å gjenspeile den nåværende kunnskapen om forekomsten av disse reaksjonene og de tiltakene som treffes ved symptomer eller tegn på PRES eller RCVS.

På bakgrunn av ovennevnte konkluderte PRAC med at nytte–risiko-forholdet for pseudoefedrinholdige legemidler er gunstig avhengig av endringene i produktinformasjonen som beskrevet ovenfor.

Komiteen anbefaler derfor å endre vilkårene for markedsføringstillatelsene for pseudoefedrinholdige legemidler.

Komiteen ble også enig om innholdet i et kjære helsepersonell-brev og en kommunikasjonsplan for utsending av det.

CHMPs uttalelse

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

CHMP vurderer følgelig at nytte–risiko-forholdet for pseudoefedrinholdige legemidler fortsatt er gunstig avhengig av endringene i produktinformasjonen beskrevet ovenfor.

CHMP anbefaler derfor å endre vilkårene for markedsføringstillatelsene for pseudoefedrinholdige legemidler.