

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Pseudoefedrin je agonistou alfa-adrenergických receptorů. Mechanismus jeho účinku jako dekongescens je založen na zúžení rozšířených arteriol nosní sliznice a snížení průtoku krve, což zmírňuje rýmu a ucpaní nosu. Po perorálním podání jedné dávky pseudoefedrinu dochází během 30 minut k dekongesci nosu, která přetrvává 4 až 6 hodin.

Léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin se používají k symptomatické úlevě od ucpaní nosu nebo dutin způsobeného běžným nachlazením, chřipkou, sinusitidou, alergickou rinosinusitidou, vazomotorickou rinitidou a aerotitidou (rupturou bubínku). V mnoha registrovaných léčivých přípravcích obsahujících pseudoefedrin dostupných v EU je pseudoefedrin kombinován s dalšími léčivy, jako jsou antihistaminika, analgetika a/nebo antitusika. Tyto kombinace působí jako úleva při dýchacích potížích s vícero příznaky. Léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin jsou již několik desetiletí schváleny jako léčivé přípravky vázané na lékařský předpis a volně prodejné léčivé přípravky. Léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin jsou dostupné ve většině členských států EU, přičemž většina z nich byla registrována na vnitrostátní úrovni a jeden centralizovaným postupem (přípravek Aerinaze (desloratadin 2,5 mg / pseudoefedrin 120 mg)). Léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin jsou široce používány a uvádí se, že ročně je užívá miliony pacientů.

Účinnost léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin ve schválených indikacích se považuje za prokázanou při krátkodobém zmírnění ucpaní nosu. Z hlediska bezpečnosti je známo, že léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin jsou spojeny s kardiovaskulárními riziky, jako je hypertenze, arytmie, srdeční selhání, ischemická rizika (tranzitorní ischemická ataka, infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda, ischemická kolitida a ischemická neuropatie optického nervu) nebo hemoragická mrtvice. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v informacích o přípravku v různých frekvencích výskytu. V informacích o přípravku některých léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin jsou uvedena různá omezení a upozornění, aby se tato rizika snížila. Rozsah informací týkajících se kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních rizik se u jednotlivých léčivých přípravků liší.

V rámci postupu PSUSA pro pseudoefedrin v kombinaci s ibuprofenem (PSUSA/00001711/202207) ukončeného v únoru 2023 byly výborem PRAC v systému analýzy dat EudraVigilance (EVDAS) a v literatuře identifikovány nové údaje o bezpečnosti související s ischemickými cerebrovaskulárními nežádoucími účinky, zejména spontánními případy PRES a RCVS. Tyto ischemické příhody přispěly ke kumulaci závažných rizik ischemické povahy pozorovaných v souvislosti s přípravky obsahujícími pseudoefedrin. Proto se mělo za to, že je třeba provést důkladné posouzení dopadu těchto obav na poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících pseudoefedrin. V souladu s tím byl zahájen postup přezkoumání.

V rámci tohoto přezkoumání výbor PRAC požádal držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin, aby provedli přezkum literatury zaměřený na publikace týkající se závažných ischemických neurologických poruch (se zaměřením na příhody PRES/RCVS) po podání pseudoefedrinu a navrhli opatření k minimalizaci rizik s cílem zabránit rizikům cerebrovaskulárních příhod a dalších známých ischemických příhod nebo je zmírnit. Výbor PRAC rovněž zvážil analýzu databáze EudraVigilance provedenou agenturou EMA a konzultoval odborníky v rámci *ad hoc* setkání skupiny odborníků, aby získal další informace a zjistil, co si myslí o této problematice. V rámci toho byly rovněž obdrženy informace od třetí strany.

Výbor PRAC dne 30. listopadu 2023 přijal doporučení, které bylo následně posouzeno výborem CHMP v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

## **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Výbor PRAC usoudil, že údaje posuzované v rámci tohoto postupu přezkoumání nezpochybňují účinnost přípravků obsahujících pseudoefedrin, protože nebyly k dispozici žádné nové údaje, které by změny již uznaný přínos těchto léčivých přípravků v příslušných schválených indikacích. To, že léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin mají v terapii, jako je symptomatická léčba nachlazení/chřipky a alergické rýmy, své místo, potvrdili i odborníci oslovení v rámci postupu přezkoumání. Pokud jde o bezpečnost, výbor PRAC přezkoumal všechny údaje předložené v průběhu tohoto přezkoumání ve vztahu k rizikům PRES a RCVS v kontextu celkového bezpečnostního profilu léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin. Příčinná souvislost mezi pseudoefedrinem a PRES a RCVS byla posouzena a považována přinejmenším za přiměřeně možnou. Toto posouzení příčinné souvislosti bylo podpořeno celkem 34 závažnými případy PRES a RCVS, které byly vyhodnoceny jako pravděpodobně nebo možná související s pseudoefedrinem, články v literatuře popisujícími pseudoefedrin jako faktor, který vyvolal PRES a RCVS, spolu s pravděpodobným mechanismem působení pseudoefedrinu při vzniku PRES a RCVS.

PRES je neurologická porucha způsobená poruchou regulace mozkové perfuze. RCVS je onemocnění, při kterém dochází k multifokálnímu zúžení a dilataci tepen v mozkovém řečišti. Pseudoefedrin je v literatuře popisován jako precipitující faktor vzniku PRES a RCVS spolu s dalšími vazoaktivními látkami. Z klinických údajů navíc vyplývá, že pseudoefedrin může v závislosti na dávce způsobit zvýšení krevního tlaku, což je standardní rizikový faktor kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací včetně PRES a RCVS.

Počet hlášených případů PRES nebo RCVS identifikovaných v souvislosti s pseudoefedrinem (n = 34) nebyl v porovnání s vysokou expozicí pacientů pseudoefedrinu považován za vysoký. Tento názor potvrdili odborníci, kteří byli v rámci postupu přezkoumání konzultováni. Výbor PRAC však konstatoval, že všechny hlášené případy související s pseudoefedrinem byly závažné, vedly k hospitalizaci a v pěti případech bylo hlášeno uzdravení s následky. Kromě toho výbor PRAC konstatoval, že PRES a RCVS jsou závažné stavy, které jsou obvykle reverzibilní nebo se vyřeší včasnou diagnózou a léčbou. Přestože nebyly pozorovány případy v souvislosti s užíváním pseudoefedrinu, byly hlášeny případy ireverzibilní nebo fatální PRES. Kromě toho byly hlášeny život ohrožující formy RCVS s několika mrtvicemi a nekontrolovaným masivním edémem mozku (nikoli v souvislosti s pseudoefedrinem). Včasné rozpoznání a intervence jsou proto klíčové pro dosažení příznivého klinického výsledku PRES a RCVS. Vzhledem k závažnosti těchto syndromů je proto důležité minimalizovat jejich výskyt u pacientů léčených léčivými přípravky obsahujícími pseudoefedrin, a to s ohledem na výše popsanou možnou souvislost mezi užíváním pseudoefedrinu a vznikem PRES a RCVS. Informace o přípravku u léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin by proto měly být aktualizovány tak, aby informovaly poskytovatele zdravotní péče a pacienty o riziku PRES a RCVS, jejich příznacích a symptomech a o tom, jaká opatření by měla být v případě výskytu těchto nežádoucích účinků přijata (bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku a příslušné body příbalové informace). Kromě toho by měly být nežádoucí účinky doplněny do informací o přípravku s odhadovanou frekvencí „není známo“ (do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku a do příslušného bodu příbalové informace).

Pokud jde o rizikové faktory PRES a RCVS, výbor PRAC vzal na vědomí prokázanou souvislost mezi těžkou hypertenzí a rizikem PRES a RCVS, jakož i známé hypertenzní účinky pseudoefedrinu. U pacientů s těžkou nebo nekontrolovanou hypertenzí léčených léčivými přípravky obsahujícími pseudoefedrin se předpokládá zvýšené riziko vzniku PRES a RCVS. Samostatně je v mnoha člancích jako významný rizikový faktor pro PRES a RCVS uváděna porucha funkce ledvin (onemocnění ledvin, akutní poškození ledvin, selhání ledvin, konečné stadium onemocnění ledvin a další poruchy funkce ledvin). Pseudoefedrin je primárně vylučován ledvinami. Je známo, že porucha funkce ledvin zvyšuje plazmatické hladiny pseudoefedrinu, a proto by jej neměly užívat osoby s těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s onemocněním nebo selháním ledvin tudíž při užívání léčivých přípravků

obsahujících pseudoefedrin existuje zvýšené riziko PRES a RCVS. Výbor PRAC dospěl k závěru, že pacienti s těžkou nebo nekontrolovanou hypertenzí a pacienti s těžkým akutním nebo chronickým onemocněním ledvin / selháním ledvin by léčivými přípravky obsahujícími pseudoefedrin neměli být léčeni a tato kontraindikace by měla být odpovídajícím způsobem doplněna (do bodu 4.3 souhrnu údajů o přípravku a příslušných bodů příbalové informace).

Rovněž byly odsouhlaseny informační dopis pro zdravotnické pracovníky a komunikační plán, jejichž cílem je informovat příslušné poskytovatele zdravotní péče o rizicích PRES a RCVS u léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin a o odsouhlasených změnách v informacích o přípravku.

Výbor PRAC během hodnocení projednal další opatření k minimalizaci rizik, včetně edukačních materiálů, karty pacienta a osvětových kampaní zaměřených na poskytovatele zdravotní péče. Tato opatření byla rovněž projednána s klinickými odborníky konzultovanými v průběhu postupu přezkoumání a byla součástí opatření navržených jednou ze zúčastněných stran. Po pečlivém zvážení dostupných důkazů týkajících se rizik PRES a RCVS nebyla tato další opatření vzhledem k rozsahu rizik považována za přiměřená. Nebyly zjištěny žádné nové důkazy týkající se dalších známých rizik spojených s léčivými přípravky obsahujícími pseudoefedrin, které by mohly vést k doporučení výboru PRAC k přijetí dalších opatření k minimalizaci rizik nad rámec výše popsanych opatření. Vzhledem k výše uvedenému byl výbor toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin ve schválených indikacích zůstává příznivý pod podmínkou provedení doporučených změn v informacích o přípravku.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin,
- výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje o léčivých přípravcích obsahujících pseudoefedrin, pokud jde o rizika PRES a RCVS v kontextu celkového bezpečnostního profilu těchto léčivých přípravků, což zahrnovalo údaje dostupné v databázi EudraVigilance, v literatuře a také odpovědi na otázky výboru PRAC, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci. Výbor PRAC rovněž zvážil výsledek konzultace se skupinou odborníků *ad hoc* a informace předložené jednou zúčastněnou stranou,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že účinnost léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin je ve schválených indikacích prokázána,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že závažné nežádoucí účinky PRES a RCVS jsou významnými identifikovanými riziky spojenými s užíváním léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin,
- výbor PRAC byl toho názoru, že přezkoumávané údaje vyvolávají obavy ohledně používání léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin u pacientů s těžkou nebo nekontrolovanou hypertenzí a u pacientů s těžkým akutním nebo chronickým onemocněním ledvin / selháním ledvin, a dospěl k závěru, že používání léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin by mělo být u těchto skupin pacientů kontraindikováno,
- výbor PRAC navíc dospěl k závěru, že je třeba aktualizovat informace o přípravku u těchto přípravků tak, aby odrážely současné poznatky o výskytu těchto nežádoucích účinků a o opatřeních, jimiž je třeba se řídit v případě příznaků nebo známek PRES nebo RCVS.

Vzhledem k výše uvedenému dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin příznivý pod podmínkou provedení výše uvedených změn v informacích o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin.

Výbor se rovněž dohodl na obsahu informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky a komunikačním plánu pro jeho distribuci.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s jeho celkovými závěry a zdůvodněním doporučení.

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin za příznivý pod podmínkou, že budou provedeny výše uvedené změny v informacích o přípravku.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin.