Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η ψευδοεφεδρίνη είναι αγωνιστής των α-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο μηχανισμός δράσης της ως αποσυμφορητικό βασίζεται στη σύσφιγξη των διεσταλμένων αρτηριών του ρινικού βλεννογόνου και στη μείωση της ροής του αίματος, γεγονός που μειώνει τη ρινόρροια και τη ρινική συμφόρηση. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης ψευδοεφεδρίνης, η ρινική αποσυμφόρηση εμφανίζεται εντός 30 λεπτών και συνεχίζεται για 4 έως 6 ώρες.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη χρησιμοποιούνται για τη συμπτωματική ανακούφιση της ρινικής συμφόρησης ή της συμφόρησης των παραρρίνιων κόλπων που προκαλείται από κοινό κρυολόγημα, γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, αλλεργική ρινο-παραρρινοκολπίτιδα, αγγειοκινητική ρινίτιδα και αερωτίτιδα (βαρότραυμα). Σε πολλά εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη και διατίθενται στην ΕΕ, η ψευδοεφεδρίνη συνδυάζεται με άλλες δραστικές ουσίες, όπως αντιισταμίνες, αναλγητικά και/ή αντιβηχικά. Οι εν λόγω συνδυασμοί επιφέρουν ανακούφιση από πολλαπλά συμπτώματα των αναπνευστικών παθήσεων. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη έχουν εγκριθεί για αρκετές δεκαετίες ως φάρμακα που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή (POM) αλλά και ως μη συνταγογραφούμενα φάρμακα. Στα περισσότερα κράτη μέλη της ΕΕ διατίθενται φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη, τα περισσότερα από τα οποία έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και ένα μέσω της κεντρικής διαδικασίας: Aerinaze (δεσλοραταδίνη 2,5 mg/ψευδοεφεδρίνη 120 mg). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη χρησιμοποιούνται ευρέως, με αναφερόμενη έκθεση σε αυτά εκατομμυρίων ασθενών ετησίως.

Η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη στις εγκεκριμένες ενδείξεις θεωρείται τεκμηριωμένη για τη βραχυπρόθεσμη μείωση της ρινικής συμφόρησης. Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη είναι γνωστό ότι συνδέονται με καρδιαγγειακούς κινδύνους όπως υπέρταση, αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, κινδύνους ισχαιμίας (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμική κολίτιδα και ισχαιμική οπτική νευροπάθεια) ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα επισημαίνονται στις πληροφορίες προϊόντος σε διαφορετικό βαθμό. Για τη μείωση αυτών των κινδύνων, στις πληροφορίες προϊόντος ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη περιλαμβάνονται διάφορα επίπεδα περιορισμών και προειδοποιήσεων. Το εύρος των πληροφοριών που σχετίζονται με τους καρδιαγγειακούς και εγκεφαλοαγγειακούς κινδύνους διαφέρει μεταξύ των μεμονωμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας αξιολόγησης της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUSA) για την ψευδοεφεδρίνη σε συνδυασμό με ιβουπροφαίνη (PSUSA/00001711/202207) που ολοκληρώθηκε τον Φεβρουάριο του 2023, η PRAC εντόπισε στο σύστημα ανάλυσης δεδομένων EudraVigilance (EVDAS) και στη βιβλιογραφία νέα δεδομένα ασφαλείας που σχετίζονται με ισχαιμικές αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ιδίως αυθόρμητα περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) και συνδρόμου αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσυστολής (RCVS). Αυτά τα ισχαιμικά συμβάντα συνέβαλαν στη συσσώρευση των σοβαρών κινδύνων ισχαιμικής φύσης που παρατηρήθηκαν σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι ήταν αναγκαία η διενέργεια ενδελεχούς αξιολόγησης για την εκτίμηση των επιπτώσεων αυτών των ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη. Κατά συνέπεια, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής.

Στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης, η PRAC ζήτησε από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη να διενεργήσουν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επικεντρωμένη σε δημοσιεύσεις σχετικά με σοβαρές ισχαιμικές νευρολογικές διαταραχές (με έμφαση σε συμβάντα PRES/RCVS) μετά τη χορήγηση ψευδοεφεδρίνης και να προτείνουν μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για την πρόληψη ή τον μετριασμό των κινδύνων εγκεφαλοαγγειακών και άλλων γνωστών ισχαιμικών συμβάντων. Η PRAC εξέτασε επίσης μια ανάλυση της βάσης δεδομένων

EudraVigilance (EV) που διενεργήθηκε από τον EMA και ζήτησε τη γνώμη εμπειρογνωμόνων στο πλαίσιο μιας ad-hoc συνεδρίασης ομάδας εμπειρογνωμόνων, προκειμένου να συγκεντρώσει περισσότερες πληροφορίες και τις απόψεις τους επί του θέματος. Στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας ελήφθησαν επίσης παρατηρήσεις από ένα τρίτο ενδιαφερόμενο μέρος.

Η PRAC ενέκρινε σύσταση στις 30 Νοεμβρίου 2023, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δεν θέτουν υπό αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα των προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη, καθώς δεν τέθηκαν στη διάθεση των ενδιαφερομένων νέα δεδομένα για την αλλαγή του ήδη τεκμηριωμένου οφέλους των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων στις αντίστοιχες εγκεκριμένες ενδείξεις. Ο ρόλος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη στη συμπτωματική θεραπεία του κρυολογήματος/γρίπης και της αλλεργικής ρινίτιδας επιβεβαιώθηκε και από εμπειρογνώμονες που ερωτήθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας. Όσον αφορά την ασφάλεια, η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας επανεξέτασης σε σχέση με τους κινδύνους PRES και RCVS στο πλαίσιο της συνολικής εικόνας ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη. Η αιτιώδης σχέση μεταξύ ψευδοεφεδρίνης και PRES και RCVS αξιολογήθηκε και θεωρήθηκε τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Αυτή η εκτίμηση της αιτιώδους συνάφειας υποστηρίχθηκε από ένα σύνολο 34 σοβαρών περιστατικών PRES και RCVS που αξιολογήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενα με την ψευδοεφεδρίνη, καθώς και από τα άρθρα της βιβλιογραφίας που περιγράφουν την ψευδοεφεδρίνη ως παράγοντα ενεργοποίησης της ανάπτυξης PRES και RCVS, σε συνδυασμό με τον εύλογο μηχανισμό δράσης της ψευδοεφεδρίνης στην ανάπτυξη PRES και RCVS.

Το σύνδρομο PRES είναι μια νευρολογική διαταραχή που προκαλείται από τη δυσλειτουργία της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Το σύνδρομο RCVS είναι μια ιατρική πάθηση κατά την οποία παρατηρείται πολυεστιακή αρτηριακή συστολή και διαστολή στο αγγειακό σύστημα του εγκεφάλου. Η ψευδοεφεδρίνη περιγράφεται στη βιβλιογραφία ως προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη των συνδρόμων PRES και RCVS σε συνδυασμό με άλλους αγγειοδραστικούς παράγοντες. Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ψευδοεφεδρίνη μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία αποτελεί συνήθη παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των PRES και RCVS.

Ο αριθμός των αναφορών περιστατικών PRES ή RCVS που προσδιορίστηκε ότι σχετίζονται με την ψευδοεφεδρίνη (n = 34) δεν θεωρήθηκε υψηλός σε σύγκριση με την υψηλή έκθεση των ασθενών στην ψευδοεφεδρίνη. Οι εμπειρογνώμονες που ρωτήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ήταν σύμφωνοι με την άποψη αυτή. Ωστόσο, η PRAC επισήμανε ότι όλα τα αναφερόμενα περιστατικά με ψευδοεφεδρίνη ήταν σοβαρά, οδήγησαν σε νοσηλεία και, σε 5 από αυτά, αναφέρθηκε ανάρρωση με επιπλοκές. Επιπλέον, η PRAC επισήμανε ότι τα σύνδρομα PRES και RCVS αποτελούν σοβαρές παθήσεις, ενώ με άμεση διάγνωση και διαχείριση είναι συνήθως αναστρέψιμες ή υποχωρούν. Παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν στα σχετικά με τη χρήση ψευδοεφεδρίνης περιστατικά που εξετάστηκαν, ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη αναστρέψιμων ή θανατηφόρων PRES. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή μορφές RCVS με αρκετά εγκεφαλικά επεισόδια και ανεξέλεγκτο μαζικό οίδημα του εγκεφάλου (μη σχετιζόμενα με ψευδοεφεδρίνη). Η έγκαιρη αναγνώριση και παρεμβάσεις είναι επομένως καίριας σημασίας για την επίτευξη θετικής κλινικής έκβασης των συνδρόμων PRES και RCVS. Ως εκ τούτου, δεδομένης της σοβαρότητας αυτών των συνδρόμων, είναι σημαντικό να ελαχιστοποιείται η εμφάνισή τους σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν

ψευδοεφεδρίνη, δεδομένης της εύλογης πιθανής συσχέτισης μεταξύ της χρήσης ψευδοεφεδρίνης και της ανάπτυξης PRES και RCVS όπως περιγράφεται ανωτέρω. Κατά συνέπεια, οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη θα πρέπει να επικαιροποιηθούν για την ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών σχετικά με το σύνδρομο PRES και το σύνδρομο RCVS, τα σημεία και τα συμπτώματά τους, καθώς και σχετικά με τις ενέργειες που θα πρέπει να αναληφθούν σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων (παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ και αντίστοιχη(-ες) παράγραφος(-ες) του φύλλου οδηγιών χρήσης). Επιπλέον, στις πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να προστεθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες με εκτιμώμενη συχνότητα «μη γνωστή» (παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ και παράγραφος 4.8 του αντίστοιχου φύλλου οδηγιών χρήσης).

Σε ό,τι αφορά ειδικότερα τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης συνδρόμων PRES και RCVS, η PRAC επισήμανε την τεκμηριωμένη σύνδεση μεταξύ της σοβαρής υπέρτασης και του κινδύνου ανάπτυξης PRES και RCVS, καθώς και τις γνωστές υπερτασικές επιδράσεις της ψευδοεφεδρίνης. Οι ασθενείς με σοβαρή υπέρταση ή μη ελεγχόμενη υπέρταση που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν ψευδοεφεδρίνη θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PRES και RCVS. Πέραν των προαναφερθέντων, σε μεγάλο αριθμό άρθρων η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (νεφρική νόσος, οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική νόσος τελικού σταδίου και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης PRES και RCVS. Η ψευδοεφεδρίνη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Είναι γνωστό ότι η νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει τα επίπεδα ψευδοεφεδρίνης στο πλάσμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνεπώς, οι ασθενείς με νεφρική νόσο/νεφρική ανεπάρκεια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PRES και RCVS κατά τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων ψευδοεφεδρίνης. Συμπερασματικά, η PRAC έκρινε ότι οι ασθενείς με σοβαρή ή μη ελεγχόμενη υπέρταση και οι ασθενείς με σοβαρή οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο/νεφρική ανεπάρκεια δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα ψευδοεφεδρίνης και θα πρέπει να προστεθεί σχετική αντένδειξη (παράγραφος 4.3 της ΠΧΠ και αντίστοιχη(-ες) παράγραφος(-ες) του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Συμφωνήθηκε επίσης η διενέργεια άμεσης επικοινωνίας με τους επαγγελματίες υγείας, σε συνδυασμό με ένα σχέδιο επικοινωνίας, για την ενημέρωσή τους σχετικά με τους κινδύνους ανάπτυξης PRES και RCVS τους οποίους ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη και τις συμφωνηθείσες τροποποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος.

Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης η PRAC εξέτασε τη δυνατότητα λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εκπαιδευτικού υλικού, κάρτας ασθενούς και εκστρατειών ευαισθητοποίησης των επαγγελματιών υγείας. Τα μέτρα αυτά συζητήθηκαν επίσης από τους κλινικούς εμπειρογνώμονες με τους οποίους διεξήχθησαν διαβουλεύσεις κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, καθώς και στο πλαίσιο των μέτρων που προτάθηκαν από έναν ενδιαφερόμενο. Μετά από προσεκτική εξέταση των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τους κινδύνους ανάπτυξης PRES και RCVS, τα εν λόγω πρόσθετα μέτρα δεν θεωρήθηκαν αναλογικά λαμβανομένου υπόψη του μεγέθους των κινδύνων. Δεν προσδιορίστηκαν νέα αποδεικτικά στοιχεία για τους άλλους γνωστούς κινδύνους που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σύσταση της PRAC για τη λήψη περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου πέραν εκείνων που περιγράφονται ανωτέρω. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη στις εγκεκριμένες ενδείξεις της παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC εξέτασε τη διαδικασία, βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η οποία προκύπτει από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη σε σχέση με τους κινδύνους ανάπτυξης PRES και RCVS στο πλαίσιο του συνολικού προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων. Σε αυτά περιλαμβάνονται δεδομένα διαθέσιμα στο σύστημα EudraVigilance, στη βιβλιογραφία, καθώς και τα δεδομένα από τις απαντήσεις των ΚΑΚ στις ερωτήσεις της PRAC. Η PRAC εξέτασε επίσης τα αποτελέσματα της διαβούλευσης με ad-hoc ομάδα εμπειρογνωμόνων και τις παρατηρήσεις που υπέβαλε ένα ενδιαφερόμενο μέρος.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη- στις εγκεκριμένες ενδείξεις τους έχει τεκμηριωθεί.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι σοβαρές αντιδράσεις PRES και RCVS συνιστούν σημαντικούς προσδιορισμένους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη.
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη-σε ασθενείς με σοβαρή ή μη ελεγχόμενη υπέρταση και σε ασθενείς με σοβαρή οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο/νεφρική ανεπάρκεια, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη θα πρέπει να αντενδείκνυται σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.
- Επιπλέον, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη επικαιροποίησης των πληροφοριών προϊόντος των εν λόγω προϊόντων, ώστε να αντικατοπτρίζουν τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με την εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων και τα μέτρα που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση συμπτωμάτων ή ενδείξεων PRES ή RCVS.

Με βάση τα ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων-που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη είναι ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη.

Η επιτροπή συμφώνησε επίσης στο περιεχόμενο μιας άμεσης επικοινωνίας με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και σε ένα σχέδιο επικοινωνίας για τη διανομή της.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Κατά συνέπεια, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη παραμένει θετική, με την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφονται ανωτέρω.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη.