

**Bilag IV**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Pseudoefedrin er en alfa-adrenerg receptoragonist. Dets virkningsmekanisme som dekonjestant består i konstriktion af dilaterede arterioler i næseslimhinden og reduktion af blodgennemstrømningen, hvilket reducerer rhinorrhoea og nasal kongestion. Efter peroral administration af en enkelt dosis pseudoefedrin indtræder nasal dekongestion inden for 30 minutter og vedvarer i 4 til 6 timer.

Pseudoefedrinholdige lægemidler anvendes til symptomatisk lindring af nasal eller sinuskongestion forårsaget af forkølelse, influenza, sinusitis, allergisk rhinosinusitis, vasomotorisk rhinitis og aerotitis (otitis barotrauma). I mange godkendte pseudoefedrinholdige lægemidler, der er tilgængelige i EU, er pseudoefedrin kombineret med andre aktive stoffer såsom antihistaminer, analgetika og/eller antitussiva. Disse kombinationer virker multisymptomlindrende ved åndedrætslidelser. Lægemidler, der indeholder pseudoefedrin, har i flere årtier været godkendt som receptpligtige lægemidler og håndkøbsmedicin. Pseudoefedrinholdige lægemidler er tilgængelige i de fleste EU-medlemsstater, størstedelen godkendt på nationalt plan, og ét ved den centrale procedure: Aerinaze (desloratadin 2,5 mg/pseudoefedrin 120 mg). Pseudoefedrinholdige lægemidler har udbredt anvendelse, og der rapporteres om eksponering af millioner af patienter årligt.

Virningen af pseudoefedrinholdige lægemidler til de godkendte indikationer anses for at være dokumenteret for korttidsreduktion af nasal kongestion. Hvad sikkerheden angår, vides lægemidler indeholdende pseudoefedrin at være forbundet med kardiovaskulære risici såsom hypertension, arytmi, hjertesvigt, iskæmiske risici (transitorisk iskæmisk attack, myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse, iskæmisk colitis og iskæmisk opticusneuropati) eller hæmoragisk apopleksi. Disse bivirkninger er i varierende grad angivet i produktinformationen. Produktinformationen for nogle pseudoefedrinholdige lægemidler indeholder i forskellig grad restriktioner og advarsler med henblik på at mindske disse risici. Omfanget af oplysningerne om kardiovaskulære og cerebrovaskulære risici varierer mellem forskellige individuelle lægemidler.

Som led i PSUSA-proceduren for pseudoefedrin i kombination med ibuprofen (PSUSA/00001711/202207), der blev afsluttet i februar 2023, identificerede PRAC nye sikkerhedsdata vedrørende iskæmiske cerebrovaskulære bivirkninger, navnlig spontane tilfælde af posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) og reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCVS), i EudraVigilance-dataanalyzesystemet (EVDAS) og i litteraturen. Disse iskæmiske hændelser bidrog til en ophobning af alvorlige risici af iskæmisk art, der er observeret i forbindelse med pseudoefedrinholdige produkter. Det er derfor fundet nødvendigt at foretage en grundig vurdering af betydningen af disse betænkeligheder for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pseudoefedrin. Der blev indledt en indbringelsesprocedure i overensstemmelse hermed.

Som led i denne gennemgang anmodede PRAC markedsføringstilladelsesindehaverne for lægemidler indeholdende pseudoefedrin om at foretage en litteraturgennemgang af publikationer om alvorlige iskæmiske neurologiske forstyrrelser (med fokus på PRES/RCVS-hændelser) efter administration af pseudoefedrin, og foreslå risikominimeringsforanstaltninger til at forebygge eller afbøde risiciene for cerebrovaskulære hændelser og andre iskæmiske hændelser, der vides at forekomme. PRAC gennemgik desuden en EudraVigilance-analyse udført af EMA og rådførte sig med eksperter i forbindelse med et ad hoc-ekspertgruppemøde med henblik på at indsamle yderligere oplysninger og synspunkter vedrørende spørgsmålet. Der blev desuden modtaget et tredjepartsindlæg som led i denne procedure.

PRAC har den 30. november 2023 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CHMP i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

## Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC fandt, at de data, der er gennemgået i forbindelse med denne indbringelsesprocedure, ikke sætter spørgsmålstegn ved virkningen af pseudoefedrinholdige lægemidler, da der ikke er fremlagt nye data, der ændrer den allerede fastslåede fordel ved disse lægemidler til de respektive godkendte indikationer. Den plads, som pseudoefedrinholdige lægemidler indtager i symptomatisk behandling af forkølelse/influenza og allergisk rhinitis blev også bekræftet af de eksperter, der blev hørt i proceduren. Hvad sikkerheden angår, gennemgik PRAC samtlige data, der er indsendt under denne gennemgang, vedrørende risiciene for PRES og RCVS i forbindelse med den overordnede sikkerhedsprofil for lægemidler indeholdende pseudoefedrin. Den kausale sammenhæng mellem pseudoefedrin og PRES og RCVS blev vurderet og anset for at være mindst rimelig mulig. Denne kausalitetsvurdering blev understøttet af i alt 34 alvorlige tilfælde af PRES og RCVS, der blev vurderet som sandsynligvis eller muligvis relateret til pseudoefedrin, af de artikler i litteraturen, der beskriver pseudoefedrin som en udløsende faktor for PRES og RCVS, og af den plausible mekanisme for pseudoefedrin i forbindelse med udvikling af PRES og RCVS.

PRES er en neurologisk lidelse, der skyldes dysregulering af den cerebrale perfusion. RCVS er en medicinsk lidelse med multifokal arteriekonstriktion og -dilatation af de cerebrale blodkar. Pseudoefedrin er i litteraturen beskrevet som en udløsende faktor for PRES og RCVS sammen med andre vasoaktive stoffer. Derudover indikerer kliniske data, at pseudoefedrin kan forårsage en dosisafhængig blodtryksstigning, som er en standardrisikofaktor for kardiovaskulære og cerebrovaskulære komplikationer, herunder PRES og RCVS.

Antallet af caserapporter om PRES eller RCVS identificeret som relateret til pseudoefedrin (n=34) blev ikke anset for at være højt, set i forhold til den høje patienteksponering for pseudoefedrin. Dette fik tilslutning af de eksperter, der blev hørt under proceduren. PRAC bemærkede imidlertid, at alle de indberettede tilfælde med pseudoefedrin var alvorlige og førte til hospitalsindlæggelse, og at der i 5 af tilfældene blev indberettet om restitution med sequelae. Desuden bemærkede PRAC, at PRES og RCVS er alvorlige tilstande, men typisk er reversible eller svinder ved øjeblikkelig diagnose og behandling. Der er rapporteret om tilfælde af irreversibel eller fatal PRES, skønt dette ikke er observeret i de tilfælde, der er gennemgået i forbindelse med anvendelse af pseudoefedrin. Desuden er der indberettet om livstruende former for RCVS med flere tilfælde af apopleksi og ukontrolleret massivt hjerneødem (ikke knyttet til pseudoefedrin). Tidlig diagnose og intervention er derfor afgørende for at opnå et positivt klinisk resultat ved PRES og RCVS. I betragtning af alvoren af disse syndromer er det vigtigt at minimere deres forekomst hos patienter, der behandles med pseudoefedrinholdige lægemidler, da der er en rimeligt sandsynlig sammenhæng mellem brug af pseudoefedrin og udvikling af PRES og RCVS som beskrevet ovenfor. Produktinformationen for lægemidler indeholdende pseudoefedrin bør derfor ajourføres for at informere sundhedspersoner og patienter om PRES og RCVS, de tilknyttede tegn og symptomer, og hvilke foranstaltninger der skal træffes i tilfælde af reaktioner (produktresuméets punkt 4.4, og de(t) tilsvarende afsnit i indlægssedlen). Desuden bør bivirkningerne tilføjes til produktinformationen med anslået hyppighed "ikke kendt" (produktresuméets punkt 4.8 og det tilsvarende afsnit i indlægssedlen).

Specielt vedrørende risikofaktorer for PRES og RCVS bemærkede PRAC den fastslåede sammenhæng mellem svær hypertension og risikoen for PRES og RCVS samt de kendte hypertensive virkninger af pseudoefedrin. Patienter med svær hypertension eller ukontrolleret hypertension, der behandles med lægemidler indeholdende pseudoefedrin, anses for at have øget risiko for at udvikle PRES og RCVS. Separat er der i flere artikler indberettet om nedsat nyrefunktion (nyresygdom, akut nyreskade, nyresvigt, nyresygdom i terminalstadiet og nedsat nyrefunktion) som en væsentlig risikofaktor for PRES og RCVS. Pseudoefedrin udskilles primært gennem nyrerne. Nedsat nyrefunktion er kendt for at øge plasmakoncentrationen af pseudoefedrin, som ikke bør anvendes af patienter med svært nedsat nyrefunktion. Patienter med nyresygdom/nyresvigt har derfor øget risiko for PRES og RCVS, når de

tager lægemidler indeholdende pseudoefedrin. Som konklusion fandt PRAC, at patienter med svær eller ukontrolleret hypertension og patienter med svær akut eller kronisk nyresygdom/nyresvigt ikke bør behandles med lægemidler med pseudoefedrin, og at der bør tilføjes en kontraindikation i overensstemmelse hermed i punkt 4.3 i produktresuméet og de(t) tilsvarende afsnit i indlægssedlen.

Der blev også vedtaget en direkte meddelelse til sundhedspersoner og en kommunikationsplan, der skal informere relevante sundhedspersoner om risiciene for PRES og RCVS relateret til pseudoefedrinholdige lægemidler og de vedtagne ændringer af produktinformationen.

PRAC drøftede under vurderingen yderligere risikominimeringsforanstaltninger, herunder informationsmateriale, et patientkort og oplysningskampagner for sundhedspersoner. De kliniske eksperter, der blev hørt under proceduren, drøftede også disse foranstaltninger og en del af dem, der blev foreslået af én interessent. Efter nøje gennemgang af den foreliggende evidens vedrørende risiciene ved PRES og RCVS blev disse yderligere foranstaltninger ikke anset for at være proportionale i betragtning af risicienes omfang. Der blev ikke konstateret ny evidens vedrørende andre kendte risici forbundet med pseudoefedrinholdige lægemidler, der kunne føre til en anbefaling fra PRAC om yderligere risikominimeringsforanstaltninger ud over de ovenfor beskrevne. På baggrund af ovenstående fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pseudoefedrin til de godkendte indikationer fortsat er positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer af produktinformationen.

## **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC overvejede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af lægemiddelovervågningsdata om lægemidler indeholdende pseudoefedrin.
- PRAC gennemgik alle tilgængelige data for lægemidler indeholdende pseudoefedrin for så vidt angår risiciene ved PRES og RCVS i sammenhæng med lægemidlernes overordnede sikkerhedsprofil. Dette omfattede data, der var tilgængelige i EudraVigilance og i litteraturen, samt besvarelserne af PRAC's spørgsmål fra markedsføringstilladelsesindehaverne. PRAC overvejede også resultatet af høringen af en ad hoc-ekspertgruppe og et indlæg fra en enkelt interessent.
- PRAC konkluderede, at virkningen af pseudoefedrinholdige lægemidler ved de godkendte indikationer er godtgjort.
- PRAC konkluderede, at de alvorlige reaktioner PRES og RCVS er vigtige identificerede risici i forbindelse med anvendelse af lægemidler indeholdende pseudoefedrin.
- PRAC var af den opfattelse, at de gennemgåede data giver anledning til betænkeligheder vedrørende anvendelsen af pseudoefedrinholdige lægemidler hos patienter med svær eller ukontrolleret hypertension og hos patienter med svær akut eller kronisk nyresygdom/nyresvigt, og konkluderede, at anvendelsen af lægemidler indeholdende pseudoefedrin skal være kontraindiceret hos disse patientgrupper.
- Derudover konkluderede PRAC, at der er behov for at opdatere produktinformationen for disse lægemidler, så den afspejler den aktuelle viden om forekomsten af disse reaktioner og foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af symptomer eller tegn på PRES eller RCVS.

På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pseudoefedrin er positivt under forudsætning af, at der foretages ændringer af produktinformationen som beskrevet ovenfor.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for pseudoefedrinholdige lægemidler ændres.

Udvalget nåede også til enighed om indholdet af en direkte meddelelse til sundhedspersoner samt en kommunikationsplan for formidlingen heraf.

### **CHMP's udtalelse**

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og tilslutter sig de overordnede konklusioner og begrundelsen.

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder pseudoefedrin, fortsat er positivt under forudsætning af, at ovennævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for pseudoefedrinholdige lægemidler ændres.