

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Pseudoephedrin ist ein Alpha-Adrenozeptor-Agonist. Sein Wirkmechanismus als Dekongestivum basiert auf der Verengung dilatierter Arteriolen der Nasenschleimhaut und der Reduzierung des Blutflusses, wodurch Rhinorrhö und nasale Kongestion reduziert werden. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Pseudoephedrin tritt die nasale Dekongestion innerhalb von 30 Minuten ein und hält 4 bis 6 Stunden an.

Pseudoephedrin-haltige Arzneimittel werden zur symptomatischen Linderung von Kongestionen der Nase und Nebenhöhlen aufgrund von Erkältung, Grippe, Sinusitis, allergischer Rhinosinusitis, vasomotorischer Rhinitis und Aerotitis (Otitis barotrauma) angewendet. In vielen zugelassenen Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln, die in der EU erhältlich sind, wird Pseudoephedrin mit anderen Wirkstoffen, wie Antihistaminika, Analgetika und/oder Antitussiva, kombiniert. Diese Kombinationen wirken als Multi-Symptom-Linderung bei Atemwegserkrankungen. Pseudoephedrin-haltige Arzneimittel sind seit mehreren Jahrzehnten als verschreibungspflichtige Arzneimittel und freiverkäufliche Arzneimittel zugelassen. Pseudoephedrin-haltige Arzneimittel sind in den meisten EU-Mitgliedstaaten erhältlich, wobei die Mehrheit national und eines über das zentralisierte Verfahren zugelassen wurden: Aerinaze (Desloratadin 2,5 mg/Pseudoephedrin 120 mg). Pseudoephedrin-haltige Arzneimittel sind weit verbreitet, wobei über eine Exposition bei Millionen von Patienten pro Jahr berichtet wird.

Die Wirksamkeit von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln in den zugelassenen Indikationen wird für die kurzfristige Linderung nasaler Kongestion als erwiesen erachtet. In Bezug auf die Sicherheit ist bekannt, dass Pseudoephedrin-haltige Arzneimittel mit kardiovaskulären Risiken, wie Hypertonie, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, ischämischen Risiken (transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, Schlaganfall, ischämische Kolitis und ischämische Optikusneuropathie) oder hämorrhagischem Schlaganfall assoziiert sind. Diese unerwünschten Ereignisse sind in den Produktinformationen in unterschiedlichem Ausmaß gekennzeichnet. In der Produktinformation einiger Pseudoephedrin-haltiger Arzneimittel sind unterschiedliche Einschränkungen und Warnhinweise enthalten, um diese Risiken zu reduzieren. Der Umfang der Informationen in Bezug auf kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risiken unterscheidet sich unter den einzelnen Arzneimitteln.

Im Rahmen des im Februar 2023 abgeschlossenen PSUSA-Verfahrens für Pseudoephedrin in Kombination mit Ibuprofen (PSUSA/00001711/202207) wurden vom PRAC im EudraVigilance-Datenanalysesystem (EVDAS) und in der Literatur neue Sicherheitsdaten im Zusammenhang mit ischämischen zerebrovaskulären Nebenwirkungen, insbesondere spontanen Fällen von PRES und RCVS, identifiziert. Diese ischämischen Ereignisse trugen zu einer Akkumulation schwerer Risiken ischämischer Natur bei, die im Zusammenhang mit Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln beobachtet wurden. Daher wurde die Auffassung vertreten, dass eine gründliche Bewertung erforderlich ist, um die Auswirkungen dessen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln zu bewerten. Ein entsprechendes Befassungsverfahren wurde eingeleitet.

Im Rahmen dieser Überprüfung forderte der PRAC die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Pseudoephedrin-haltiger Arzneimittel auf, eine Literaturüberprüfung durchzuführen, die sich auf Veröffentlichungen in Bezug auf schwerwiegende ischämische neurologische Störungen (mit einem Schwerpunkt auf PRES/RCVS-Ereignisse) nach der Verabreichung von Pseudoephedrin konzentrieren sollte, und Maßnahmen zur Risikominimierung vorzuschlagen, um die Risiken zerebrovaskulärer Ereignisse und anderer bekannter ischämischer Ereignisse zu verhindern oder zu mindern. Der PRAC prüfte auch eine EudraVigilance-Analyse, die von der EMA durchgeführt wurde, und konsultierte Sachverständige im Rahmen einer Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe, um weitere Informationen und Meinungen zu der Angelegenheit einzuholen. Im Rahmen dieses Verfahrens ging auch eine Stellungnahme Dritter ein.

Der PRAC nahm am 30. November 2023 eine Empfehlung an, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG geprüft wurde.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Der PRAC war der Auffassung, dass die im Rahmen dieses Befassungsverfahrens überprüften Daten die Wirksamkeit Pseudoephedrin-haltiger Arzneimittel nicht in Frage stellen, da keine neuen Daten zur Verfügung gestellt wurden, die den bereits festgestellten Nutzen dieser Arzneimittel in den jeweiligen zugelassenen Indikationen ändern würden. Die Rolle von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung von Erkältung/Grippe und allergischer Rhinitis wurde von den im Verfahren konsultierten Experten ebenfalls bestätigt. In Bezug auf die Sicherheit überprüfte der PRAC die Gesamtheit der während dieser Überprüfung eingereichten Daten in Bezug auf die Risiken von PRES und RCVS im Zusammenhang mit dem allgemeinen Sicherheitsprofil von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln. Der Kausalzusammenhang zwischen Pseudoephedrin und PRES und RCVS wurde beurteilt und als zumindest möglich erachtet. Diese Beurteilung der Kausalität wurde durch insgesamt 34 schwerwiegende Fälle von PRES und RCVS gestützt, die als wahrscheinlich oder möglicherweise im Zusammenhang mit Pseudoephedrin stehend beurteilt wurden, sowie durch Artikel aus der Literatur, die Pseudoephedrin als Auslöser für PRES und RCVS beschreiben, zusammen mit dem plausiblen Mechanismus der Pseudoephedrin-Wirkung bei der Entwicklung von PRES und RCVS.

Bei PRES handelt es sich um eine neurologische Störung, die durch die Dysregulation der zerebralen Perfusion verursacht wird. Bei RCVS handelt es sich um eine Erkrankung mit multifokaler arterieller Verengung und Dilatation der zerebralen Gefäße. Pseudoephedrin wird in der Literatur zusammen mit anderen vasoaktiven Wirkstoffen als präzipitanter Faktor für die Entwicklung von PRES und RCVS beschrieben. Darüber hinaus weisen klinische Daten darauf hin, dass Pseudoephedrin einen dosisabhängigen Anstieg des Blutdrucks verursachen kann, was ein Standardrisikofaktor für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen, einschließlich PRES und RCVS, ist.

Die Anzahl der Fallberichte über PRES oder RCVS, bei denen ein Zusammenhang mit Pseudoephedrin festgestellt wurde ( $n = 34$ ), wurde im Vergleich mit der hohen Patientenexposition gegenüber Pseudoephedrin als nicht hoch erachtet. Hierzu kamen die während des Verfahrens konsultierten Sachverständigen überein. Der PRAC stellte jedoch fest, dass alle gemeldeten Fälle mit Pseudoephedrin schwerwiegend waren, zu Krankenhausaufenthalten führten und in fünf Fällen eine Genesung mit Folgen gemeldet wurde. Darüber hinaus stellte der PRAC fest, dass PRES und RCVS schwerwiegende Erkrankungen sind, die jedoch in der Regel reversibel oder bei sofortiger Diagnose und Behandlung reversibel sind. Obwohl in den überprüften Fällen im Zusammenhang mit der Anwendung von Pseudoephedrin nicht beobachtet, wurde dennoch von Fällen von irreversiblen oder tödlichem PRES berichtet. Darüber hinaus wurden lebensbedrohliche Formen des RCVS mit mehreren Schlaganfällen und unkontrolliertem massivem Hirnödem gemeldet (nicht in Verbindung mit Pseudoephedrin). Eine frühzeitige Erkennung und Interventionen sind daher von entscheidender Bedeutung, um ein günstiges klinisches Ergebnis bei PRES und RCVS zu erzielen. In Anbetracht der Schwere dieser Syndrome ist es daher wichtig, ihr Auftreten bei Patienten, die mit Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln behandelt werden, zu minimieren, da ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pseudoephedrin und der Entwicklung von PRES und RCVS besteht, wie oben beschrieben. Daher sollten die Produktinformationen von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln aktualisiert werden, um medizinisches Fachpersonal und Patienten über PRES und RCVS, ihre Anzeichen und Symptome sowie über die Maßnahmen zu informieren, die im Falle des Auftretens dieser Reaktionen ergriffen werden sollten (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4 und entsprechende Abschnitte der Packungsbeilage). Darüber hinaus sollten die Nebenwirkungen mit der geschätzten Häufigkeit „nicht bekannt“ in die Produktinformationen aufgenommen werden (Abschnitt 4.8 der

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und entsprechender Abschnitt in der Packungsbeilage).

Insbesondere in Bezug auf die Risikofaktoren für PRES und RCVS nahm der PRAC den nachgewiesenen Zusammenhang zwischen schwerer Hypertonie und dem Risiko von PRES und RCVS sowie die bekannten hypertensiven Wirkungen von Pseudoephedrin zur Kenntnis. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie oder unkontrollierter Hypertonie, die mit Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden, wird davon ausgegangen, dass sie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von PRES und RCVS ausgesetzt sind. In mehreren Artikeln wird die Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Nierenerkrankung, akute Nierenverletzung, Nierenversagen, Nierenerkrankung im Endstadium und Nierenfunktionsstörung) separat als signifikanter Risikofaktor für PRES und RCVS angegeben. Pseudoephedrin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Es ist bekannt, dass eine Nierenfunktionsstörung die Plasmaspiegel von Pseudoephedrin erhöht. Pseudoephedrin sollte daher bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden. Daher besteht bei Patienten mit Nierenerkrankung/Nierenversagen bei der Einnahme von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln ein erhöhtes Risiko für PRES und RCVS. Als Schlussfolgerung war der PRAC der Auffassung, dass Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie und Patienten mit schwerer akuter oder chronischer Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz nicht mit Pseudoephedrin-Arzneimitteln behandelt werden sollten und eine entsprechende Gegenanzeige hinzugefügt werden sollte (Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und entsprechende(r) Abschnitt(e) der Packungsbeilage).

Außerdem wurde eine direkte Mitteilung an medizinisches Fachpersonal zusammen mit einem Kommunikationsplan vereinbart, um entsprechende Angehörige der Gesundheitsberufe über die Risiken von PRES und RCVS in Verbindung mit Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln und die vereinbarten Änderungen der Produktinformation zu informieren.

Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung wurden vom PRAC während der Beurteilung erörtert, einschließlich Schulungsmaterialien, einer Patientenkarte und Sensibilisierungskampagnen für Angehörige der Gesundheitsberufe. Diese Maßnahmen wurden auch von den während des Verfahrens konsultierten klinischen Sachverständigen und einem Teil der von einem Interessenträger vorgeschlagenen Maßnahmen erörtert. Nach sorgfältiger Abwägung der verfügbaren Evidenz in Bezug auf die Risiken von PRES und RCVS wurden diese zusätzlichen Maßnahmen angesichts des Ausmaßes der Risiken als unverhältnismäßig erachtet. Es gab keine neue Evidenz in Bezug auf andere bekannte Risiken im Zusammenhang mit Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln, die zu einer Empfehlung des PRAC für weitere Maßnahmen zur Risikominimierung führen könnten, die über die oben beschriebenen hinausgehen. In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist.

### **Begründung der Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, das sich aus Pharmakovigilanzdaten zu Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln ergab.
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der für Pseudoephedrin-haltige Arzneimittel verfügbaren Daten in Bezug auf die Risiken von PRES und RCVS im Kontext des allgemeinen Sicherheitsprofils der Arzneimittel. Dazu gehörten Daten, die in EudraVigilance und in der Literatur verfügbar waren, sowie die Antworten auf die Fragen des PRAC, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt wurden. Der PRAC berücksichtigte auch

das Ergebnis der Konsultation mit einer Ad-hoc-Expertengruppe und einen Beitrag eines Interessenträgers.

- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten nachgewiesen ist.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die schwerwiegenden Reaktionen von PRES und RCVS identifizierte wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln sind.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die überprüften Daten Bedenken hinsichtlich der Anwendung von Pseudoephedrin-enthaltenden Arzneimitteln bei Patienten mit schwerer oder unkontrollierter Hypertonie und bei Patienten mit schwerer akuter oder chronischer Nierenerkrankung/Nierenversagen aufwerfen, und gelangte zu dem Schluss, dass die Anwendung von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln bei diesen Patientengruppen kontraindiziert sein sollte.
- Darüber hinaus gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen dieser Arzneimittel aktualisiert werden müssen, um dem aktuellen Kenntnisstand über das Auftreten dieser Reaktionen und die Maßnahmen, die im Falle von Symptomen oder Anzeichen eines PRES oder RCVS zu befolgen sind, Rechnung zu tragen.

kam der PRAC in Anbetracht der vorstehenden Ausführungen zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Aus diesem Grund sprach der Ausschuss eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Pseudoephedrin-haltiger Arzneimittel aus.

Der Ausschuss einigte sich außerdem auf den Inhalt einer direkten Mitteilung an Angehörige der Gesundheitsberufe sowie auf einen Kommunikationsplan für deren Verbreitung.

### **Stellungnahme des CHMP**

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Der CHMP ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln.