

**Aneks IV**  
**Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Pseudoefedryna działa agonistycznie na receptor  $\alpha$ -adrenergiczny. Jej mechanizm zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa bazuje na wywoływaniu skurczu poszerzonych tętniczek błony śluzowej nosa i ograniczaniu przepływu krwi, co zmniejsza wyciek z nosa i przekrwienie śluzówki. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki pseudoefedryny działanie zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa pojawia się w ciągu 30 minut i utrzymuje przez 4–6 godzin.

Produkty lecznicze zawierające pseudoefedrynę są stosowane w ograniczaniu objawów nieżytu nosa i zatok w przebiegu przeziębienia, grypy, zapalenia zatok, alergicznego nieżytu nosa i zatok, naczynioruchowego nieżytu nosa i zapalenia ucha środkowego spowodowanego nagłymi zmianami ciśnienia powietrza (zapalenie ucha wywołanego urazem ciśnieniowym). W przypadku wielu dopuszczonych do obrotu na rynku UE produktów leczniczych z pseudoefedryną jest ona kojarzona z innymi substancjami czynnymi, jak te o działaniu przeciwhistaminowym, przeciwbólowym lub przeciwkaszlowym. Takie skojarzenia łagodzą wiele objawów towarzyszących chorobom dróg oddechowych. Produkty lecznicze z pseudoefedryną od dziesięcioleci są dostępne zarówno jako wydawane na receptę (POM), jak i dostępne bez recepty (OTC). Produkty lecznicze z pseudoefedryną są dostępne w większości państw członkowskich UE, większość z nich dopuszczono do obrotu w procedurze narodowej, a jeden, tj. Aerinaze (desloratadyna 2,5 mg / pseudoefedryna 120 mg) — w procedurze scentralizowanej. Produkty lecznicze z pseudoefedryną są stosowane powszechnie, a zgłaszane czasy ekspozycji wynoszą miliony pacjentolat.

Skuteczność produktów leczniczych z pseudoefedryną w przypadku zarejestrowanych wskazań w zakresie krótkoterminowego zmniejszania przekrwienia błony śluzowej nosa uznawana jest za dobrze ustaloną. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania wiadomo, że z produktami leczniczymi z pseudoefedryną wiąże się ryzyko zdarzeń krążeniowych, takich jak nadciśnienie, arytmie, niewydolność serca, ryzyko zdarzeń niedokrwiennych (przejęściowy atak niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy, niedokrwiennie zapalenie jelita grubego i niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego) lub udar krwotoczny. Te zdarzenia niepożądane są wymieniane w drukach informacyjnych w różnym stopniu. W przypadku niektórych produktów leczniczych z pseudoefedryną druki informacyjne zawierają zróżnicowane ograniczenia i ostrzeżenia, mające na celu zmniejszać wspomniane ryzyko. W przypadku poszczególnych produktów leczniczych zakres informacji dotyczących ryzyka zdarzeń krążeniowych i mózgowo-naczyniowych jest różny.

W ramach procedury PSUSA dotyczącej pseudoefedryny w skojarzeniu z ibuprofenem (PSUSA/00001711/202207; przeprowadzona w lutym 2023 r.) Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), korzystając z systemu analizy danych EudraVigilance (EVDAS) i doniesień literaturowych, zidentyfikował nowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, a związane z niepożądanymi działaniami leku o charakterze niedokrwiennym i mózgowo-naczyniowym — zwłaszcza spontanicznymi wystąpieniami zespołów PRES (tylnej odwracalnej encefalopatii) i RCVS (odwracalnego skurczu naczyń mózgowych). Te zdarzenia przyczyniły się do wzrostu liczby poważnych zagrożeń o charakterze niedokrwiennym, obserwowanych w przypadku produktów zawierających pseudoefedrynę. Dlatego uznano, że konieczne jest przeprowadzenie dokładnej oceny wpływu tych niepokojących doniesień na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających pseudoefedrynę. W związku z tym wszczęto procedurę wyjaśniającą.

W ramach działań weryfikacyjnych PRAC zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych (MAH) za produkty z pseudoefedryną o dokonanie przeglądu literaturowego skupiającego się na doniesieniach o poważnych zaburzeniach o charakterze niedokrwiennym i neurologicznym (zwłaszcza o wystąpieniach PRES/RCVS) po podaniu pseudoefedryny i o zaproponowanie środków ograniczających ryzyko w celu wyeliminowania lub zmniejszenia ryzyka zdarzeń mózgowo-naczyniowych i innych znanych zdarzeń o

charakterze niedokrwiennym. W celu zebrania dalszych informacji i opinii PRAC uwzględnił też analizę EudraVigilance (EV) przeprowadzoną przez EMA i przeprowadził konsultacje z ekspertami w ramach posiedzeń powoływanych doraźnie grup ekspertów. W ramach procedury otrzymano także informacje przedłożone przez stronę trzecią.

W dniu 30 listopada 2023 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC**

PRAC uznał, że dane weryfikowane w ramach wspomnianej procedury nie kwestionują skuteczności produktów z pseudoefedryną, ponieważ nie udostępniono danych, które zmieniałyby ustalone już korzyści ze stosowania takich produktów leczniczych w ich zarejestrowanych wskazaniach. Eksperti konsultowani w ramach procedury potwierdzili też stosowalność produktów leczniczych z pseudoefedryną w ramach leczenia objawowego przeziębienia/grypy i alergicznego nieżytu nosa. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania PRAC zweryfikował całość danych na temat ryzyka PRES i RCVS przedłożonych w ramach przeglądu w kontekście ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych z pseudoefedryną. Oceniono związek przyczynowo-skutkowy między pseudoefedryną a występowaniem PRES i RCVS i uznano, że jest on co najmniej racjonalnie prawdopodobny. W ocenie tego związku przyczynowo-skutkowego zwrócono uwagę na łącznie 34 poważne przypadki PRES i RCVS, ocenione jako prawdopodobnie lub potencjalnie związane z pseudoefedryną, doniesienia literaturowe wskazujące na wywoływanie przez pseudoefedrynę PRES i RCVS, a także prawdopodobny mechanizm działania pseudoefedryny w kontekście rozwoju tych zespołów.

PRES to zaburzenie o charakterze neurologicznym, wywoływane przez zaburzenia perfuzji w obrębie mózgu. RCVS to stan, w przypadku którego dochodzi do wieloogniskowego zwężenia i poszerzenia tętnic w obrębie unaczynienia mózgu. W literaturze pseudoefedryna jest wymieniana, wraz z innymi środkami wazoaktywnymi, jako czynnik przyspieszający rozwój PRES i RCVS. Ponadto dane kliniczne wskazują, że pseudoefedryna może wywoływać proporcjonalny do dawki wzrost ciśnienia krwi — typowy czynnik ryzyka powikłań krążeniowych i mózgowo-naczyniowych, w tym PRES i RCVS.

Liczbę doniesień o wystąpieniu PRES lub RCVS o zidentyfikowanym związku z pseudoefedryną ( $n = 34$ ) uznano za niewielką w świetle znacznej ekspozycji pacjentów na ten związek. Eksperti konsultowani w ramach procedury byli w tym kontekście zgodni. PRAC zauważył jednak, że wszystkie zgłoszone przypadki dotyczące pseudoefedryny były poważne, prowadziły do hospitalizacji, a w pięciu z nich w okresie zdrowienia pojawiły się następstwa. Ponadto PRAC stwierdził, że PRES i RCVS to poważne stany, choć zwykle odwracalne lub ustępujące w przypadku szybkiego rozpoznania i wdrożenia właściwego postępowania. Niemniej jednak — choć nie w kontekście weryfikowanych przypadków dotyczących stosowania pseudoefedryny — zgłaszano przypadki nieodwracalnego lub prowadzącego do zgonu zespołu PRES. Ponadto istnieją też doniesienia o zagrażających życiu, ale niezwiązanych z pseudoefedryną postaciach RCVS, z wystąpieniem kilku udarów i niekontrolowanego znacznego obrzęku mózgu. Pozytywny rezultat kliniczny w przypadku PRES i RCVS zależy więc od wczesnego rozpoznania i zastosowania odpowiedniego postępowania. Uwzględniając uzasadniony, prawdopodobny i omówiony powyżej związek między stosowaniem pseudoefedryny a występowaniem PRES i RCVS, istotne jest więc — z uwagi na powagę tych zespołów — ograniczenie wystąpienia PRES i RCVS u pacjentów leczonych produktami leczniczymi z pseudoefedryną. W konsekwencji należy zaktualizować (w punkcie 4.4 ChPL i odpowiednich punktach ulotki) druki informacyjne produktów leczniczych z pseudoefedryną, tak by informowały one pracowników medycznych i pacjentów o zespołach PRES i RCVS, ich objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz krokach, jakie należy poczynić w przypadku wystąpienia takich działań. Ponadto takie działania niepożądane należy wymienić w drukach

informacyjnych (w punkcie 4.8 ChPL i odpowiednich punktach ulotki) jako występujące z szacowaną częstością „nieznana”.

Zwłaszcza w odniesieniu do czynników ryzyka PRES i RCVS PRAC zwrócił uwagę, że istnieje ustalony związek między poważnym nadciśnieniem a ryzykiem wystąpienia tych zespołów, a pseudoefedryna wykazuje znane działanie zwiększające ciśnienie krwi. Uznaje się, że pacjenci z poważnym bądź niekontrolowanym nadciśnieniem leczeni produktami z pseudoefedryną są narażeni na podwyższone ryzyko PRES i RCVS. W wielu odrębnych pracach jako znaczny czynnik ryzyka PRES i RCVS wskazuje się zaburzoną czynność nerek (chorobę nerek, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, schyłkową niewydolność nerek i upośledzoną czynność nerek). Pseudoefedryna jest głównie usuwana przez nerki. Wiadomo, że zaburzona czynność nerek powoduje wzrost stężenia pseudoefedryny w osoczu, a więc substancji tej nie należy stosować u osób z poważnymi zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym pacjenci z chorobą bądź niewydolnością nerek są narażeni na wyższe ryzyko PRES i RCVS podczas przyjmowania produktów z pseudoefedryną. Podsumowując, PRAC stwierdził, że pacjenci z poważnym lub niekontrolowanym nadciśnieniem i pacjenci z ciężką ostrą lub przewlekłą niewydolnością bądź chorobą nerek nie powinni stosować produktów leczniczych z pseudoefedryną, co powinno być podane w przeciwwskazaniach (w punkcie 4.3 ChPL i odpowiednich punktach ulotki).

Ustalono także brzmienie bezpośredniego komunikatu do pracowników medycznych oraz wypracowano plan komunikacji w celu powiadomienia właściwych pracowników medycznych o ryzyku PRES i RCVS w przypadku produktów leczniczych z pseudoefedryną. Określono też zakres koniecznych zmian w drukach informacyjnych.

W ramach oceny PRAC omówił dalsze środki ograniczania ryzyka — w tym materiały edukacyjne, kartę dla pacjentów i kampanie podnoszące świadomość wśród pracowników medycznych. Środki te omówiono również z ekspertami klinicznymi konsultowanymi w trakcie procedury, a także w ramach środków zaproponowanych przez jednego z interesariuszy. Po dokładnym rozważeniu dostępnych dowodów dotyczących ryzyka PRES i RCVS uznano, że takie dodatkowe środki nie są proporcjonalne do stopnia zagrożenia. Nie zidentyfikowano nowych dowodów dotyczących innych znanych zagrożeń związanych z produktami leczniczymi z pseudoefedryną, które mogłyby uzasadniać zalecenie przez PRAC stosowania dalszych — poza tymi wskazanymi powyżej — środków ograniczających ryzyko. W świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów z pseudoefedryną w ich zarejestrowanych wskazaniach pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktów leczniczych z pseudoefedryną procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC zapoznał się z całością danych na temat produktów leczniczych z pseudoefedryną dotyczących ryzyka wystąpienia PRES i RCVS, zważając na ogólny profil bezpieczeństwa stosowania takich produktów. Obejmowały one dane dostępne w ramach systemu EudraVigilance, doniesienia literaturowe, a także odpowiedzi na pytania PRAC przedłożone przez podmioty odpowiedzialne. PRAC uwzględnił też wynik konsultacji z powoływanymi doraźnie grupami ekspertów oraz materiały przekazane przez jednego z interesariuszy.
- Komitet stwierdził, że potwierdzono skuteczność produktów leczniczych z pseudoefedryną- w ich zarejestrowanych wskazaniach.

- PRAC stwierdził, że poważne działania niepożądane (PRES i RCVS) to istotne zidentyfikowane ryzyko związane ze stosowaniem produktów leczniczych z pseudoefedryną.
- PRAC wyraził opinię, że weryfikowane dane budzą obawy co do stosowania produktów leczniczych z pseudoefedryną- u pacjentów z poważnym lub niekontrolowanym nadciśnieniem bądź z ciężką ostrą lub przewlekłą niewydolnością lub chorobą nerek, i stwierdził, że stosowanie takich produktów leczniczych w tych populacjach pacjentów powinno być przeciwwskazane.
- Ponadto Komitet doszedł do wniosku, że konieczne jest zaktualizowanie druków informacyjnych takich produktów, tak by odzwierciedlały one najbardziej aktualne informacje dotyczące wspomnianych działań i środków, które należy zastosować w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zespołów PRES lub RCVS.

W świetle powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających pseudoefedrynę- jest pozytywny pod warunkiem wprowadzenia wymienionych powyżej zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających pseudoefedrynę.

Komitet ustalił też treść bezpośredniego komunikatu do pracowników medycznych oraz plan komunikacji w celu przekazania tego komunikatu.

### **Opinia CHMP**

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC komitet CHMP zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających pseudoefedrynę pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia opisanych powyżej zmian w drukach informacyjnych.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających pseudoefedrynę.