

**Anexo IV**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

A pseudoefedrina é um agonista do recetor adrenérgico alfa. O seu mecanismo de ação como descongestionante baseia-se na constrição das arteríolas dilatadas da mucosa nasal e na redução do fluxo sanguíneo, o que reduz a rinorreia e a congestão nasal. Após a administração oral de uma dose única de pseudoefedrina, o descongestionamento nasal ocorre dentro de 30 minutos e persiste durante 4 a 6 horas.

Os medicamentos que contêm pseudoefedrina são utilizados para o alívio sintomático da congestão nasal ou sinusal causada por constipação comum, gripe, sinusite, rinossinusite alérgica, rinite vasomotora e aerotite (otite barotraumática). Em muitos medicamentos autorizados que contêm pseudoefedrina disponíveis na UE, a pseudoefedrina é combinada com outras substâncias ativas, tais como anti-histamínicos, analgésicos e/ou antitússicos. Estas combinações atuam como um alívio multissintomático nas doenças respiratórias. Os medicamentos que contêm pseudoefedrina estão aprovados há várias décadas como medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos de venda livre (MVL). Os medicamentos que contêm pseudoefedrina estão disponíveis na maioria dos Estados-Membros da UE, tendo a maioria sido autorizada a nível nacional e um através do procedimento centralizado: Aerinaze (desloratadina 2,5 mg/pseudoefedrina 120 mg). Os medicamentos que contêm pseudoefedrina são amplamente utilizados, com uma exposição registada de milhões de doentes por ano.

A eficácia dos medicamentos que contêm pseudoefedrina nas indicações autorizadas é considerada estabelecida na redução a curto prazo da congestão nasal. Em termos de segurança, sabe-se que os medicamentos que contêm pseudoefedrina estão associados a riscos cardiovasculares, tais como hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca, riscos isquémicos (ataque isquémico transitório, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, colite isquémica e neuropatia ótica isquémica) ou acidente vascular cerebral hemorrágico. Estes acontecimentos adversos são indicados na informação do medicamento em diferentes graus. Estão incluídos diferentes níveis de restrições e advertências na informação do medicamento de alguns medicamentos que contêm pseudoefedrina para reduzir estes riscos. A extensão da informação relacionada com os riscos cardiovasculares e cerebrovasculares difere consoante os medicamentos.

Como parte do procedimento PSUSA para a pseudoefedrina em combinação com ibuprofeno (PSUSA/00001711/202207) concluído em fevereiro de 2023, foram identificados pelo PRAC, no sistema de análise de dados EudraVigilance (EVDAS) e na literatura, novos dados de segurança relacionados com reações adversas medicamentosas cerebrovasculares isquémicas, particularmente casos espontâneos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR). Estes acontecimentos isquémicos contribuíram para uma acumulação de riscos graves de natureza isquémica observados em associação com medicamentos que contêm pseudoefedrina. Por conseguinte, considerou-se necessário efetuar uma avaliação exaustiva do impacto destas preocupações na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm pseudoefedrina. Foi iniciado um procedimento de consulta em conformidade.

Como parte desta revisão, o PRAC solicitou aos titulares das autorizações de introdução no mercado (AIM) de medicamentos que contêm pseudoefedrina que efetuassem uma revisão da literatura centrada nas publicações relativas a perturbações neurológicas isquémicas graves (com ênfase nos acontecimentos de SEPR/SVCR) após a administração de pseudoefedrina e que propusessem medidas de minimização do risco para prevenir ou mitigar os riscos de acontecimentos vasculares cerebrais e outros acontecimentos isquémicos conhecidos. O PRAC também considerou uma análise da EudraVigilance (EV) realizada pela EMA e consultou peritos no contexto de uma reunião do grupo de peritos *ad hoc*, a fim de recolher mais informações e opiniões sobre o assunto. No âmbito deste procedimento, foi também recebida uma proposta de terceiros.

O PRAC adotou uma recomendação em 30 de novembro de 2023 que foi, em seguida, examinada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

### **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

O PRAC considerou que os dados revistos no contexto deste procedimento de consulta não questionam a eficácia dos medicamentos que contêm pseudoefedrina, uma vez que não foram disponibilizados novos dados que alterassem o benefício já estabelecido destes medicamentos nas respetivas indicações aprovadas. A utilização de medicamentos que contêm pseudoefedrina como tratamento sintomático de constipação/gripe e de rinite alérgica foi também confirmada pelos peritos consultados no procedimento. No que diz respeito à segurança, o PRAC reviu a totalidade dos dados apresentados durante esta revisão em relação aos riscos de SEPR e SVCR no contexto do perfil global de segurança dos medicamentos que contêm pseudoefedrina. A relação causal entre a pseudoefedrina e SEPR e SVCR foi avaliada e considerada pelo menos razoavelmente possível. Esta avaliação da causalidade foi apoiada por um total de 34 casos graves de SEPR e SVCR avaliados como provavelmente ou possivelmente relacionados com a pseudoefedrina, os artigos da literatura que descrevem a pseudoefedrina como um fator desencadeador de SEPR e SVCR, juntamente com o mecanismo plausível de ação da pseudoefedrina no desenvolvimento de SEPR e SVCR.

A SEPR é uma perturbação neurológica causada pela desregulação da perfusão cerebral. A SVCR é uma doença na qual existe constrição arterial multifocal e dilatação na vasculatura cerebral. A pseudoefedrina é descrita na literatura como um fator precipitante para o desenvolvimento de SEPR e SVCR, juntamente com outros agentes vasoativos. Além disso, dados clínicos indicam que a pseudoefedrina pode causar um aumento da tensão arterial dependente da dose, que é um fator de risco padrão para complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, incluindo a SEPR e a SVCR.

O número de notificações de casos de SEPR ou SVCR identificados como relacionados com a pseudoefedrina (n=34) não foi considerado elevado quando comparado com a elevada exposição dos doentes à pseudoefedrina. Tal foi acordado pelos peritos consultados durante o procedimento. No entanto, o PRAC observou que todos os casos notificados com pseudoefedrina eram graves, levaram à hospitalização e, em 5 dos casos, foi notificada recuperação com sequelas. Além disso, o PRAC observou que a SEPR e a SVCR são doenças graves, embora geralmente reversíveis ou resolvidas com diagnóstico e tratamento imediatos. Apesar de não terem sido observados nos casos analisados em associação com a utilização de pseudoefedrina, foram notificados casos de SEPR irreversível ou fatal. Além disso, foram notificadas formas potencialmente fatais de SVCR com vários acidentes vasculares cerebrais e edema cerebral maciço não controlado (não associados à pseudoefedrina). Por conseguinte, o reconhecimento e as intervenções precoces são fundamentais para alcançar um resultado clínico favorável de SEPR e SVCR. Consequentemente, tendo em conta a gravidade destas síndromes, é importante minimizar a sua ocorrência em doentes tratados com medicamentos que contêm pseudoefedrina, dada a razoável associação possível entre a utilização de pseudoefedrina e o desenvolvimento de SEPR e SVCR, conforme descrito acima. Por conseguinte, a informação do medicamento dos medicamentos que contêm pseudoefedrina deve ser atualizada para informar os profissionais de saúde e os doentes sobre a SEPR e a SVCR, os seus sinais e sintomas e as medidas a tomar caso ocorram as reações (secção 4.4 do RCM e secção(ões) correspondente(s) do Folheto Informativo). Além disso, as reações adversas devem ser adicionadas com uma frequência estimada «desconhecida» à informação do medicamento (secção 4.8 do RCM e secção correspondente do Folheto Informativo).

Particularmente no que diz respeito aos fatores de risco de SEPR e SVCR, o PRAC observou a ligação estabelecida entre a hipertensão grave e o risco de SEPR e SVCR, bem como os efeitos hipertensivos conhecidos da pseudoefedrina. Considera-se que os doentes com hipertensão grave ou hipertensão

não controlada tratados com medicamentos que contêm pseudoefedrina apresentam um risco elevado de desenvolver SEPR e SVCR. Separadamente, em vários artigos, a função renal comprometida (doença renal, lesão renal aguda, insuficiência renal, doença renal em fase terminal e compromisso renal) é notificada como um fator de risco significativo para SEPR e SVCR. A pseudoefedrina é excretada principalmente pelos rins. Sabe-se que o compromisso renal aumenta os níveis plasmáticos de pseudoefedrina e não deve ser utilizada por pessoas com compromisso renal grave. Por conseguinte, os doentes com doença renal/insuficiência renal apresentam um risco aumentado de SEPR e SVCR quando tomam medicamentos que contêm pseudoefedrina. Em conclusão, o PRAC considerou que os doentes com hipertensão grave ou não controlada e os doentes com doença renal aguda ou crónica grave/insuficiência renal não devem ser tratados com medicamentos que contêm pseudoefedrina, devendo ser adicionada uma contra-indicação em conformidade (secção 4.3 do RCM e secção(ões) correspondente(s) do Folheto Informativo).

Foi também acordada uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para informar os profissionais de saúde relevantes sobre os riscos de SEPR e SVCR associados aos medicamentos que contêm pseudoefedrina, bem como as alterações acordadas à informação do medicamento.

Durante a avaliação, o PRAC discutiu outras medidas de minimização do risco, incluindo materiais educativos, um cartão do doente e campanhas de sensibilização para os profissionais de saúde. Estas medidas foram também discutidas pelos peritos clínicos consultados durante o procedimento e são uma parte das medidas propostas por uma parte das partes interessadas. Após uma análise cuidadosa das evidências disponíveis relacionadas com os riscos de SEPR e SVCR, estas medidas adicionais não foram consideradas proporcionais, tendo em conta a magnitude dos riscos. Não foram identificadas novas evidências relacionadas com outros riscos conhecidos associados aos medicamentos que contêm pseudoefedrina que possam levar a uma recomendação do PRAC para medidas adicionais de minimização do risco para além das descritas acima. Tendo em conta o que precede, o Comité considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm pseudoefedrina nas suas indicações autorizadas permanece favorável, sob reserva das alterações recomendadas à informação do medicamento.

## **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos que contêm pseudoefedrina.
- O PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis para os medicamentos que contêm pseudoefedrina em relação aos riscos de SEPR e SVCR no contexto do perfil de segurança global dos medicamentos. Isto incluiu os dados disponíveis na EudraVigilance, na literatura, bem como as respostas às questões do PRAC submetidas pelos titulares das AIM. O PRAC teve igualmente em conta o resultado da consulta com um grupo de peritos ad hoc e uma proposta de uma parte interessada.
- O PRAC concluiu que a eficácia dos medicamentos que contêm pseudoefedrina nas suas indicações aprovadas está estabelecida.
- O PRAC concluiu que as reações graves de SEPR e SVCR são riscos identificados importantes associados à utilização de medicamentos que contêm pseudoefedrina.

- O PRAC considerou que os dados revistos levantam preocupações sobre a utilização de medicamentos que contêm pseudoefedrina em doentes com hipertensão grave ou não controlada e em doentes com doença renal aguda ou crónica grave/insuficiência renal, e concluiu que a utilização de medicamentos que contêm pseudoefedrina deve ser contraindicada nestas populações de doentes.
- Além disso, o PRAC concluiu que existe a necessidade de atualizar a informação do medicamento destes medicamentos de modo a refletir o conhecimento atual sobre a ocorrência destas reações e as medidas a tomar em caso de sintomas ou sinais de SEPR ou SVCR.

Tendo em conta o que precede, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm pseudoefedrina é favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acima descritas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm pseudoefedrina.

O Comité também aprovou o conteúdo de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação para a sua distribuição.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm pseudoefedrina permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acima descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm pseudoefedrina.