

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio Illustrativo: informazioni per il paziente

Aerinaze 2,5 mg/120 mg compresse a rilascio modificato desloratadina/pseudoefedrina solfato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. **Vedere paragrafo 4.**

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Aerinaze e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aerinaze
3. Come prendere Aerinaze
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aerinaze
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Aerinaze e a cosa serve

Cos'è Aerinaze

Aerinaze compresse contiene una associazione di due principi attivi, desloratadina che è un antistaminico e pseudoefedrina solfato che è un decongestionante.

Come agisce Aerinaze

Gli antistaminici aiutano a ridurre i sintomi allergici prevenendo gli effetti di una sostanza chiamata istamina che è prodotta dall'organismo. I decongestionanti aiutano a risolvere la congestione nasale (naso bloccato/chiuso).

Quando deve essere usato Aerinaze

Aerinaze compresse allevia i sintomi associati alla rinite allergica stagionale (raffreddore da fieno) quali: starnuti, naso che cola, prurito al naso e agli occhi, quando accompagnati da congestione nasale negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

2. Cosa deve sapere prima prendere Aerinaze

Non prenda Aerinaze

- se è allergico a desloratadina, pseudoefedrina solfato, medicinali adrenergici, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a loratadina
- se ha la pressione sanguigna molto alta (ipertensione severa) o ipertensione non controllata da farmaci, soffre di una malattia del cuore o del sistema vascolare o ha avuto un ictus
- se è affetto da glaucoma, ha difficoltà ad urinare, soffre di un blocco alle vie urinarie, o ha una iperattività della tiroide
- se sta assumendo dei farmaci inibitori delle monoammino ossidasi (MAO) (una classe di medicinali ad azione antidepressiva) o ha smesso di assumere questi farmaci negli ultimi 14 giorni
- se soffre di una severa malattia renale acuta (improvvisa) o cronica (a lungo termine) o di insufficienza renale.

Avvertenze e precauzioni

La presenza di alcune condizioni potrebbe renderla particolarmente sensibile al decongestionante pseudoefedrina solfato contenuto in questo medicinale. Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Aerinaze:

- se ha 60 anni o di più. I pazienti più anziani possono essere più sensibili agli effetti di questo medicinale
- se ha il diabete
- se ha ulcere intestinali che inducono un restringimento dello stomaco, dell'intestino tenue o dell'esofago (ulcera peptica stenosante)
- se ha un blocco intestinale (blocco pilorico o duodenale)
- se ha un blocco del collo della vescica (blocco della cervice vescicale)
- se ha una storia di difficoltà respiratoria dovuta ad un restringimento dei muscoli del polmone (broncospasmo)
- se ha problemi al fegato, ai reni, o alla vescica.

Inoltre, se ha avuto esperienza o le è stata diagnosticata una delle seguenti condizioni, deve informare il medico, il farmacista o l'infermiere poiché potrebbero consigliarle di interrompere l'assunzione di Aerinaze:

- pressione sanguigna alta
- battito cardiaco accelerato o pesante
- ritmo cardiaco anormale
- nausea e mal di testa o aumento del mal di testa mentre assume Aerinaze
- se ha una storia medica o familiare di crisi convulsive
- reazioni cutanee gravi, inclusi segni e sintomi come arrossamento della pelle, numerosi piccoli foruncoli, con o senza febbre.

Se è in attesa di ricevere un intervento chirurgico, il suo medico potrebbe consigliarle di interrompere l'assunzione di Aerinaze 24 ore prima.

Uno dei principi attivi di Aerinaze, pseudoefedrina solfato, può potenzialmente indurre abuso e dosi elevate di pseudoefedrina solfato possono essere tossiche. L'uso prolungato può portare ad assumere più della dose raccomandata di Aerinaze per ottenere l'effetto desiderato, con un conseguente aumento del rischio di sovradosaggio. Se interrompe improvvisamente il trattamento, potrebbe verificarsi depressione.

Sono stati segnalati casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS) in seguito all'uso di medicinali contenenti pseudoefedrina. PRES e RCVS sono condizioni rare che possono comportare un ridotto apporto di sangue al cervello. Smetta immediatamente di usare Aerinaze e chiedi assistenza medica immediata se sviluppa sintomi che potrebbero essere segni di PRES o RCVS (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati" per i sintomi).

Test di laboratorio

Interrompa il trattamento con Aerinaze almeno 48 ore prima di un test cutaneo poiché gli antistaminici potrebbero influenzarne il risultato.

Gli atleti che assumono Aerinaze possono risultare positivi al test antidoping.

Uso in bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Aerinaze

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È particolarmente importante se sta assumendo:

- digitale, un farmaco utilizzato per trattare alcuni problemi cardiaci
- medicinali per la pressione sanguigna (ad esempio α -metildopa, mecamilamina, reserpina, alcaloidi del veratro e guanetidina)

- decongestionanti per via orale o nasale (come fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, ossimetazolina, nafazolina)
- pillole per la dieta (farmaci che riducono l'appetito)
- amfetamine
- medicinali per l'emicrania ad esempio alcaloidi dell'ergot (come diidroergotamina, ergotamina, o metilergometrina)
- medicinali per il morbo di Parkinson o per l'infertilità ad esempio bromocriptina, cabergolina, lisuride e pergolide
- antiacidi per l'indigestione o problemi di stomaco
- un medicinale per la diarrea chiamato caolino
- antidepressivi triciclici (come nortriptilina), antistaminici (come cetirizina, fexofenadina).

Aerinaze con alcol

Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere se può bere alcol mentre prende Aerinaze. Non è raccomandato bere alcol mentre prende Aerinaze.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Aerinaze non è raccomandato in gravidanza.

È stata riportata con pseudoefedrina solfato, un componente di Aerinaze, una diminuzione della produzione di latte in madri che allattano. Desloratadina e pseudoefedrina solfato vengono escrete nel latte umano. Se sta allattando, non è raccomandata l'assunzione di Aerinaze.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità maschile/femminile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alla dose raccomandata, non è previsto che questo medicinale influenzi la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Sebbene la maggior parte delle persone non manifesta sonnolenza, si raccomanda di non intraprendere attività che richiedano prontezza mentale, come guidare o usare macchinari prima di aver verificato la sua risposta al medicinale.

3. Come prendere Aerinaze

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno con un bicchiere d'acqua, durante o lontano dai pasti.

Questo medicinale è per uso orale.

Inghiottire la compressa intera senza schiacciarla, romperla o masticarla prima di inghiottirla.

Non prenda più compresse di quanto raccomandato nelle istruzioni per l'uso. Non prenda le compresse più spesso di quanto raccomandato.

Non prenda questo medicinale per più di 10 giorni continuativamente a meno che il medico glielo abbia prescritto.

Se prende più Aerinaze di quanto deve

Se dovesse assumere più Aerinaze di quanto prescritto, contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di prendere Aerinaze

Se dovesse dimenticare di prendere la dose nei tempi prescritti, la prenda non appena possibile, quindi continui il trattamento come di consueto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Aerinaze

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa immediatamente il trattamento con Aerinaze e si rivolga urgentemente al medico se sviluppa sintomi che potrebbero essere segni di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS). Questi includono:

- severo mal di testa con esordio improvviso
- nausea
- vomito
- confusione
- convulsioni
- cambiamenti nella visione

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati negli studi:

Comune: i seguenti effetti indesiderati possono interessare fino ad 1 persona su 10

- battito cardiaco accelerato
- diminuzione dell'appetito
- stanchezza
- irrequietezza con un aumento dei movimenti del corpo
- stitichezza
- mal di testa
- bocca secca
- disturbi del sonno
- capogiro
- nervosismo
- mal di gola
- sonnolenza

Non comune: i seguenti effetti indesiderati possono interessare fino ad 1 persona su 100

- battito cardiaco pesante o irregolare
- gola secca
- prurito
- aumento dei movimenti del corpo
- mal di stomaco
- brividi
- rossore della pelle
- disturbi gastrici di tipo influenzale
- diminuzione del senso dell'olfatto
- vampate di calore
- nausea
- alterazione dei test della funzionalità del fegato
- confusione
- feci anormali
- agitazione
- visione offuscata
- dolore o difficoltà ad urinare
- ansia
- occhio secco
- zucchero nelle urine
- irritabilità
- sangue dal naso
- aumento dello zucchero nel sangue
- naso irritato
- sete
- infiammazione del naso
- problemi ad urinare
- naso che cola
- variazioni nella frequenza della minzione
- infiammazione dei seni nasali

Molto raramente: i seguenti altri effetti indesiderati riportati durante la commercializzazione di desloratadina, possono interessare fino ad 1 persona su 10000

- gravi reazioni allergiche (difficoltà respiratoria, sibilo, prurito, orticaria e gonfiore)
- eruzioni cutanee
- vomito
- diarrea
- allucinazioni
- dolore muscolare
- convulsioni
- infiammazione del fegato
- alterazione dei test della funzionalità del fegato

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- condizioni gravi che colpiscono i vasi sanguigni cerebrali note come sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS)
- aumento di peso, aumento dell'appetito
- comportamento anormale
- aggressività
- umore depresso
- variazioni nel modo in cui batte il cuore

Casi di reazioni cutanee gravi, inclusi segni e sintomi come febbre, arrossamento della pelle o numerosi piccoli foruncoli, sono stati riportati con medicinali contenenti pseudoefedrina.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aerinaze

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. e sul blister dopo EXP.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere i blister nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aerinaze

- I principi attivi sono desloratadina e pseudoefedrina solfato.
- Ciascuna compressa contiene 2,5 mg di desloratadina e 120 mg di pseudoefedrina solfato.
- Gli altri componenti sono:
 - *Componenti nello strato blu a rilascio immediato:* amido di mais, cellulosa microcristallina, sodio edetato, acido citrico, acido stearico e colorante (lacca d'alluminio di Indigotina E132).

- *Componenti nello strato bianco a rilascio ritardato: ipromellosa 2208, cellulosa microcristallina, povidone K30, diossido di silicone e magnesio stearato.*

Descrizione dell'aspetto di Aerinaze e contenuto della confezione

Aerinaze è una compressa ovale a rilascio modificato a due strati blu e bianco con "D12" inciso nello strato blu. Aerinaze compresse è fornito in confezioni da 2, 4, 7, 10, 14, o 20 compresse in blister costituiti da una pellicola laminare con un foglio di chiusura.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

Produttore:

Organon Heist bv Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123
(+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353
15828260medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 263 28 65
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica
Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

La pseudoefedrina è un agonista del recettore alfa-adrenergico. Il suo meccanismo d'azione come decongestionante si basa sulla costrizione delle arteriole dilatate della mucosa nasale e sulla riduzione del flusso ematico, con conseguente diminuzione della rinorrea e della congestione nasale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose di pseudoefedrina, la decongestione nasale si verifica entro 30 minuti e persiste per 4-6 ore.

I medicinali contenenti pseudoefedrina sono utilizzati per il trattamento sintomatico della congestione nasale o sinusale causata da raffreddore comune, influenza, sinusite, rinosinusite allergica, rinite vasomotoria e aerotite (barotrauma otitico). In numerosi medicinali autorizzati contenenti pseudoefedrina disponibili nell'UE, la pseudoefedrina è associata ad altri principi attivi, quali antistaminici, analgesici e/o antitussivi. Queste combinazioni trattano più sintomi contemporaneamente nelle condizioni respiratorie. I medicinali contenenti pseudoefedrina sono approvati da diversi decenni come medicinali soggetti a prescrizione medica e medicinali da banco (OTC). I medicinali contenenti pseudoefedrina sono disponibili in gran parte degli Stati membri dell'UE; la maggioranza di tali medicinali è stata autorizzata a livello nazionale e uno tramite la procedura centralizzata: Aerinaze (desloratadina 2,5 mg/pseudoefedrina 120 mg). I medicinali contenenti pseudoefedrina sono ampiamente utilizzati, tanto che l'esposizione segnalata è di milioni di pazienti all'anno.

L'efficacia dei medicinali contenenti pseudoefedrina nelle indicazioni autorizzate è considerata accertata nella riduzione a breve termine della congestione nasale. In termini di sicurezza, è noto che i medicinali contenenti pseudoefedrina sono associati a rischi cardiovascolari quali ipertensione, aritmie, insufficienza cardiaca, rischi ischemici (attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, accidente cerebrovascolare, colite ischemica e neuropatia ottica ischemica) o ictus emorragico. Tali eventi avversi sono indicati in misura variabile nelle informazioni sul prodotto. Nelle informazioni sul prodotto di alcuni medicinali contenenti pseudoefedrina sono inclusi diversi livelli di limitazioni e avvertenze per ridurre questi rischi. La portata delle informazioni relative ai rischi cardiovascolari e cerebrovascolari varia a seconda dei singoli medicinali.

Nell'ambito della procedura PSUSA per la pseudoefedrina in associazione con ibuprofene (PSUSA/00001711/202207) conclusa nel febbraio 2023, il PRAC ha individuato nuovi dati di sicurezza relativi a reazioni avverse cerebrovascolari ischemiche, in particolare casi spontanei di PRES (encefalopatia posteriore reversibile) e RCVS (sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile) nel sistema di analisi dei dati di EudraVigilance (EVDAS) e nella letteratura. Tali eventi ischemici hanno contribuito all'accumulo di gravi rischi di natura ischemica osservati in associazione con prodotti contenenti pseudoefedrina. Si è pertanto ritenuto che fosse necessaria una valutazione approfondita per esaminare l'impatto di tali preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti pseudoefedrina. È stata quindi avviata una procedura di deferimento.

Nell'ambito di questo riesame, il PRAC ha chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti pseudoefedrina di effettuare un riesame della letteratura incentrato su pubblicazioni riguardanti gravi disturbi neurologici ischemici (con particolare attenzione agli eventi PRES/RCVS) a seguito della somministrazione di pseudoefedrina e di proporre misure di riduzione dei rischi per prevenire o mitigare i rischi di eventi cerebrovascolari e di altri eventi ischemici noti. Il PRAC ha inoltre preso in considerazione un'analisi di EudraVigilance (EV) effettuata dall'EMA e ha consultato esperti nell'ambito di una riunione con un gruppo di esperti ad hoc, al fine di raccogliere ulteriori informazioni e i loro pareri sulla questione. Nel contesto di questa procedura è stata ricevuta anche una comunicazione da parte di terzi.

In data 30 novembre 2023 il PRAC ha adottato una raccomandazione, che è stata quindi riesaminata dal CHMP (comitato per i medicinali per uso umano), ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha ritenuto che i dati riesaminati nel contesto della presente procedura di deferimento non mettano in discussione l'efficacia dei prodotti contenenti pseudoefedrina, in quanto non sono stati resi disponibili nuovi dati per modificare il beneficio già accertato di tali medicinali nelle rispettive indicazioni approvate. La collocazione terapeutica dei medicinali contenenti pseudoefedrina come trattamento sintomatico del raffreddore/dell'influenza e della rinite allergica è stata confermata anche dagli esperti consultati nel corso della procedura. Per quanto riguarda la sicurezza, il PRAC ha esaminato la totalità dei dati presentati nel corso della revisione in relazione ai rischi di PRES e RCVS nel contesto del profilo di sicurezza generale dei medicinali contenenti pseudoefedrina. La relazione causale tra pseudoefedrina e PRES e RCVS è stata valutata e ritenuta quanto meno ragionevolmente possibile. Tale valutazione della causalità è stata suffragata da un totale di 34 casi gravi di PRES e RCVS ritenuti come probabilmente o possibilmente correlati alla pseudoefedrina, dagli articoli della letteratura che descrivono la pseudoefedrina come un fattore scatenante di PRES e RCVS, unitamente al plausibile meccanismo d'azione della pseudoefedrina nello sviluppo di PRES e RCVS.

La PRES è un disturbo neurologico causato dalla disregolazione della perfusione cerebrale. La RCVS è un'affezione medica nella quale la vascolarizzazione cerebrale è caratterizzata da una costrizione e una dilatazione arteriose multifocali. La pseudoefedrina è descritta nella letteratura come un fattore precipitante per lo sviluppo di PRES e RCVS insieme ad altri agenti vasoattivi. I dati clinici indicano inoltre che la pseudoefedrina può causare un aumento dose-dipendente della pressione sanguigna, che è un fattore di rischio standard per le complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, tra cui PRES e RCVS.

Il numero di segnalazioni di casi di PRES o RCVS identificati come correlati alla pseudoefedrina ($n = 34$) non è stato ritenuto elevato se confrontato con l'elevata esposizione dei pazienti a questa sostanza. Tale parere è stato concordato dagli esperti consultati nel corso della procedura. Tuttavia, il PRAC ha osservato che tutti i casi segnalati con pseudoefedrina erano gravi, hanno comportato il ricovero ospedaliero e in cinque di essi è stata riferita una guarigione con sequele. Il PRAC ha altresì rilevato che PRES e RCVS sono affezioni gravi, sebbene generalmente reversibili o risolte con una diagnosi e una gestione tempestive. Nonostante non siano stati osservati tra i casi esaminati in associazione all'uso di pseudoefedrina, sono stati tuttavia riportati casi di PRES irreversibile o mortale. Inoltre sono state segnalate forme potenzialmente letali di RCVS con diversi ictus ed edema cerebrale massivo non controllato (non in associazione con pseudoefedrina). Il riconoscimento e gli interventi precoci sono pertanto fondamentali per ottenere un esito clinico favorevole dell'encefalopatia posteriore reversibile e della sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile. Di conseguenza, considerata la gravità di queste sindromi, è importante ridurre al minimo la loro comparsa in pazienti trattati con medicinali contenenti pseudoefedrina, data la ragionevole possibile associazione tra l'uso di pseudoefedrina e lo sviluppo di PRES e RCVS come sopra descritto. Le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti pseudoefedrina devono quindi essere aggiornate per informare gli operatori sanitari e i pazienti in merito alla PRES e alla RCVS, ai loro segni e sintomi e a come agire nel caso in cui si manifestino le reazioni correlate (paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e sezione o sezioni corrispondenti del foglio illustrativo). Inoltre, le reazioni avverse devono essere aggiunte con una frequenza stimata "non nota" alle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e paragrafo corrispondente del foglio illustrativo).

In particolare per quanto riguarda i fattori di rischio per la PRES e la RCVS, il PRAC ha rilevato il legame accertato tra ipertensione grave e il rischio di encefalopatia posteriore reversibile e di sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile, nonché gli effetti ipertensivi noti della pseudoefedrina. I pazienti con ipertensione grave o ipertensione non controllata trattati con medicinali contenenti pseudoefedrina sono considerati a maggior rischio di sviluppare PRES e RCVS. Separatamente, in

diversi articoli, la compromissione della funzione renale (malattia renale, lesione renale acuta, insufficienza renale, malattia renale allo stadio terminale e compromissione renale) è segnalata come un fattore di rischio significativo per la PRES e la RCVS. La pseudoefedrina è escreta principalmente dai reni. È noto che la compromissione renale aumenta i livelli plasmatici di pseudoefedrina e che quest'ultima non deve essere somministrata a pazienti con grave compromissione renale. Pertanto, i pazienti con malattia renale/insufficienza renale presentano un rischio maggiore di PRES e RCVS durante l'assunzione di medicinali contenenti pseudoefedrina. In conclusione, il PRAC ha ritenuto che i pazienti con ipertensione grave o non controllata e i pazienti con grave malattia renale acuta o cronica/insufficienza renale non debbano essere trattati con medicinali a base di pseudoefedrina e che, di conseguenza, debba essere aggiunta una controindicazione (paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e paragrafi corrispondenti del foglio illustrativo).

È stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente a un piano di comunicazione, per informare gli operatori sanitari pertinenti sui rischi di PRES e RCVS con medicinali contenenti pseudoefedrina e sulle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Durante la valutazione il PRAC ha discusso ulteriori misure per ridurre al minimo i rischi, tra cui la distribuzione di materiale informativo, la creazione di una scheda del paziente e campagne di sensibilizzazione rivolte agli operatori sanitari. Tali misure sono state discusse anche dagli esperti clinici consultati durante la procedura e parte delle misure è stata proposta da una parte interessata. Dopo un attento esame delle evidenze disponibili relative ai rischi di PRES e RCVS, tali misure supplementari non sono state ritenute proporzionate alla luce dell'entità dei rischi. Non sono state individuate nuove evidenze relative ad altri rischi noti associati a medicinali contenenti pseudoefedrina che potrebbero indurre il PRAC a raccomandare un'ulteriore misura volta a ridurre al minimo i rischi oltre a quelle sopra descritte. Alla luce di quanto esposto in precedenza, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti pseudoefedrina nelle sue indicazioni autorizzate rimanga favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che:

- il PRAC ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza sui medicinali contenenti pseudoefedrina;
- il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili per i medicinali contenenti pseudoefedrina in relazione ai rischi di PRES e RCVS nel contesto del profilo di sicurezza generale dei medicinali. Ciò includeva i dati disponibili in EudraVigilance, nella letteratura, nonché le risposte alle domande del PRAC presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il PRAC ha inoltre preso in considerazione l'esito della consultazione con un gruppo di esperti ad hoc e i documenti presentati da una parte interessata;
- il PRAC ha concluso che è accertata l'efficacia dei medicinali contenenti pseudoefedrina nelle sue indicazioni approvate;
- ha inoltre concluso che le gravi reazioni di PRES e RCVS sono importanti rischi identificati in relazione all'uso dei medicinali contenenti pseudoefedrina;
- il PRAC ha ritenuto che i dati esaminati sollevino preoccupazioni in merito all'uso di medicinali contenenti pseudoefedrina in pazienti con ipertensione grave o non controllata e in pazienti con grave malattia renale acuta o cronica/insufficienza renale; ha dunque concluso che l'uso di medicinali contenenti pseudoefedrina debba essere controindicato in queste popolazioni di pazienti;

- inoltre il PRAC ha concluso che vi è la necessità di aggiornare le informazioni sul prodotto di questi medicinali per rispecchiare le attuali conoscenze sulla comparsa delle reazioni in questione e le misure da seguire in caso di sintomi o segni di PRES o RCVS.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio resta favorevole per i medicinali contenenti pseudoefedrina, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto, come sopra descritto.

Il comitato ha quindi raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti pseudoefedrina.

Ha inoltre concordato il contenuto di una comunicazione rivolta agli operatori sanitari unitamente a un piano di comunicazione per la sua distribuzione.

Parere del CHMP

Considerata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali del medesimo e con i motivi della sua raccomandazione.

Il CHMP ritiene quindi che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti pseudoefedrina resti favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto di cui sopra.

Raccomanda pertanto la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti pseudoefedrina.

Agenzia Italiana del Farmaco