

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V návaznosti na vyhodnocení sdílené pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) léčivých přípravků obsahujících ambroxol, které bylo zahájeno v lednu 2012, a následně předložené údaje i činnosti spojené s rozpoznáváním signálů zaznamenal příslušný belgický vnitrostátní orgán (AFMPS) vyšší počet hlášených případů hypersenzitivních reakcí v letech 2012–2014 a hlášení o závažných kožních nežádoucích účincích, přičemž v rámci hodnocení poměru přínosů a rizik u dětí do 6 let věku dospěl k závěru, že ačkoliv nic nenasvědčuje odlišnému bezpečnostnímu profilu, nejsou u této věkové skupiny k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti při sekretolytické léčbě, což má za následek nepříznivý poměr přínosů a rizik u této věkové skupiny. Vzhledem k tomu, že ambroxol je metabolitem bromhexinu a hypersenzitivní reakce nejsou závislé na dávce absorbované alergenní látky, orgán AFMPS usoudil, že jakékoliv potvrzené riziko ambroxolu týkající se těchto reakcí se může vztahovat i na léčivé přípravky obsahující bromhexin.

S ohledem na výše uvedenou skutečnost orgán AFMPS dne 4. dubna 2014 informoval Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o svém rozhodnutí oznámit postup přezkoumání a vyžádat si doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda je u těchto přípravků ve schválených indikacích stále ještě příznivý poměr přínosů a rizik a zda by se měly registrace léčivých přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin zachovat, změnit, pozastavit nebo zrušit.

Dne 25. února 2015 koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 9. ledna 2015 dospěla k většinovému stanovisku, že registrace dotčených léčivých přípravků by se měla změnit. Toto stanovisko skupiny CMDh bylo zasláno Evropské komisi. Během procesu rozhodování, na zasedání Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky, vznesly některé členské státy nové otázky technické povahy, které podle jejich názoru nebyly v doporučení výboru PRAC a stanovisku skupiny CMDh dostatečně řešeny. Doporučení výboru PRAC a stanovisko skupiny CMDh byla proto zaslána zpět agentuře k dalšímu posouzení.

V členských státech Evropské unie (EU) byly léčivé přípravky obsahující ambroxol poprvé registrovány v roce 1978 a léčivé přípravky obsahující bromhexin v roce 1963. V současné době jsou schváleny ve všech členských státech EU (a také v Norsku a na Islandu) s výjimkou Spojeného království. Schválenými indikacemi ambroxolu uvedenými ve formuláři společnosti s hlavními údaji o původním přípravku jsou sekretolytická léčba, profylaxe a léčba syndromu dechové tísně u novorozenců, profylaxe a léčba pooperačních bronchopulmonálních komplikací a zmírnění bolesti při akutní bolesti v krku. Schválenými indikacemi bromhexinu uvedenými ve formuláři společnosti s hlavními údaji o původním přípravku jsou sekretolytická léčba, zhoršení tvorby nebo eliminace hlenu (akutní a chronická sinusitida) a Sjögrenův syndrom. Ne všechny indikace jsou schváleny ve všech členských státech EU. Ambroxol a bromhexin byly kromě toho schváleny v některých členských státech EU v indikacích u onemocnění dýchacích cest v kombinacích s různými léčivými látkami ve fixních dávkách. Tyto přípravky jsou v členských státech EU kontraindikovány u různých podskupin pediatrické populace. Ambroxol a bromhexin jsou uváděny na trh v několika lékových formách pro perorální, nosní, orální, intravenózní nebo rektální podání pod různými smyšlenými názvy. Léčivé přípravky obsahující ambroxol a bromhexin jsou dostupné jako volně prodejné nebo na předpis vázané léčivé přípravky.

1 – Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Problematika bezpečnosti

Závažné nežádoucí kožní účinky

Informace o bezpečnosti, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci nebo které byly získány z databáze Eudravigilance či z literatury, představují celkem asi 300 kazuistik podezření na závažné nežádoucí kožní účinky, přičemž mnoho z nich mohlo být zapříčiněno jinými faktory. V souvislosti s ambroxolem byly posuzovány čtyři případy závažných kožních nežádoucích účinků zjištěné v databázi Eudravigilance a tři další identifikované v literatuře. Výbor PRAC usoudil, že existuje reálná možnost, že ambroxol a bromhexin jsou spojeny se závažnými hypersenzitivními reakcemi oddáleného typu, které souvisejí se závažnými kožními nežádoucími účinky. Hypersenzitivní reakce nejsou závislé na dávce ani lékové formě, a proto možné riziko rozvoje hypersenzitivních reakcí včetně závažných kožních nežádoucích účinků existuje u všech přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin. Výbor PRAC uvedl, že odhadovaná expozice samotným původním přípravkům je na celém světě více než 50 milionů pacientoroků, přičemž v EU za poslední desetiletí činí asi 6,8 milionu pacientoroků. Výbor PRAC usoudil, že důkazy o riziku závažných kožních nežádoucích účinků spojeném s ambroxolem a bromhexinem jsou nepřesvědčivé.

Mnoho pacientů se závažnými kožními nežádoucími účinky užívá v příslušné době před vznikem nežádoucí příhody různé mukolytické nebo sekretolytické přípravky, přičemž velmi často užívají současně řadu dalších léků, posoudit příčinnou souvislost je u nich tedy obtížné. Vzhledem k tomu, že závažné kožní nežádoucí účinky se někdy začínají projevovat jako příznaky podobné chřipce, někteří pacienti také mohou začít užívat ambroxol nebo bromhexin na zmírnění těchto příznaků, přičemž typické kožní účinky se objeví později a za léčivo, u něhož panuje podezření, že je jejich příčinou, pak může být považován ambroxol nebo bromhexin. Za zmínku stojí, že léčivé přípravky, která začaly být podávány méně než 4 dny nebo více než 8 týdnů před vznikem reakce, s největší pravděpodobností tuto reakci nezapříčinily. Mnoho reakcí na léčivé přípravky nelze odlišit od přirozeně se vyskytujících nebo infekčních vyrážek, a proto není vzácností chybná diagnóza. Rychlé rozpoznání závažných reakcí a včasné vysazení přípravku, který je jejich příčinou, je nicméně nejdůležitějším faktorem minimalizace morbidity a mortality.

Hypersenzitivní reakce

Na základě analýzy informací o bezpečnosti, které předložil držitel rozhodnutí o registraci nebo které byly získány z databáze Eudravigilance či z literatury, bylo prokázáno, že lékové formy ambroxolu a bromhexinu byly u různých indikací spojeny s hlášenými případy závažných hypersenzitivních reakcí časného typu. Kromě toho byly lékové formy ambroxolu indikované k sekretolytické léčbě a profylaxi nebo léčbě syndromu dechové tísně u novorozenců a pooperačních bronchopulmonálních komplikací spojeny s hypersenzitivními reakcemi oddáleného typu bez závažného poškození kůže. Tyto nežádoucí účinky jsou nicméně již uvedeny v informacích o přípravku u většiny přípravků obsahujících ambroxol či bromhexin a v rámci analýzy nejčastěji hlášených nežádoucích účinků vybraných podle standardizovaných (všeobecných) dotazů MedDRA týkajících se hypersenzitivity nebyly zjištěny žádné nové obavy týkající se bezpečnosti. Na základě těchto údajů se předpokládá, že náchylnost všech věkových skupin (pediatrické, dospělé a starší populace) k domnělým nežádoucím účinkům ambroxolu či bromhexinu souvisejícím s hypersenzitivitou je zřejmě podobná.

V letech 2012–2014 bylo zaznamenáno častější hlášení anafylaktických reakcí spojených s ambroxolem. Pokud se však podíváme na data těchto hlášení, zjistíme, že 40 z celkového počtu 119 případů hlášených u původního přípravku od první registrace bylo držiteli rozhodnutí o registraci tohoto původního přípravku zjevně zasláno ve dvou sériích čínským zdravotnickým orgánem. K tomuto

nárůstu počtu hlášení došlo po zavedení nového farmakovigilančního nařízení v Číně, které mohlo ovlivnit počet hlášení nežádoucích účinků, a nemusí tedy znamenat nové obavy týkající se bezpečnosti.

Problematika účinnosti

Klinické studie provedené během vývoje přípravků obsahujících bromhexin a ambroxol v 50. až 80. letech 20. století byly podstatně méně standardizovány, než je požadováno dnes, a nesplnily by zcela současné požadavky z hlediska validovaných sledovaných parametrů, statistického potvrzení nebo správné klinické praxe. Tyto studie představují většinu dostupných důkazů, zejména v indikacích, které byly registrovány poprvé (například sekretolytické indikace). Výbor PRAC kromě toho vzal rovněž v úvahu všechny novější studie, které držitelé rozhodnutí o registraci předložili. Ve studiích hodnotících respirační onemocnění, zejména nezávažná onemocnění, která po určité době zmizí bez léčení, je často pozorován velký placebo efekt. U těchto onemocnění je problematické také vymezení relevantních klinických sledovaných parametrů a hodnocení příznaků (Rubin, 2007). Výbor PRAC ve svém přezkoumání dostupných údajů o účinnosti přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin zvážil všechny tyto aspekty. Pripouští se, že většina indikací je podložena starými studiemi, které vykazují omezení a nedostatky. V některých studiích se nepodařilo prokázat významný rozdíl mezi ambroxolem nebo bromhexinem a placebem, přičemž z dalších studií vyplynul významný rozdíl jen u některých ze sledovaných parametrů. U ambroxolu i bromhexinu byly nicméně zaznamenány skromné, ale příznivé výsledky. Je známo, že klinické důkazy ze studií u dětí jsou méně přesvědčivé z důvodu jejich heterogenity a nižšího počtu zařazených dětí. Uznává se také, že omezení a nejasnosti spojené s daným souborem údajů brání vyvození přesvědčivých závěrů ohledně účinnosti. Z těchto důvodů studie prováděné po první registraci neposkytují nové významné vědecké údaje o účinnosti těchto přípravků.

Vyhodnocení poměru přínosů a rizik

Při zvážení údajů týkajících se otázek bezpečnosti dospěl výbor PRAC k názoru, že přípravky obsahující ambroxol a bromhexin jsou spojeny s kazuistikami hypersenzitivity časného i oddáleného typu včetně hypersenzitivních reakcí, anafylaktických reakcí zahrnujících anafylaktický šok, angioedém, pruritus, vyrážku a kopřivku. Výbor PRAC však uvedl, že pozorované zvýšení počtu hlášených anafylaktických reakcí u přípravků obsahujících ambroxol bylo pravděpodobně důsledkem zavedení nového farmakovigilančního nařízení v Číně a nepředstavuje novou obavu týkající se bezpečnosti. Pokud jde o hypersenzitivní reakce oddáleného typu spojené se závažnými kožními nežádoucími účinky, souvislost s ambroxolem byla s jistotou potvrzena pouze u malého počtu případů. Na základě posouzení jednotlivých kazuistik a povahy těchto příhod dospěl výbor PRAC k názoru, že existuje reálná možnost, že zvýšené riziko závažných kožních nežádoucích účinků se týká všech přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin včetně kombinovaných přípravků. Při zvážení odhadované expozice a řady jiných faktorů, které mohly být příčinou těchto nežádoucích účinků, je však celkový podíl hlášených případů velmi nízký, a důkazy dokládající toto riziko jsou proto nepřesvědčivé.

Výbor PRAC dospěl k názoru, že možné riziko závažných kožních nežádoucích účinků lze odpovídajícím způsobem řešit navrženými úpravami v informacích o přípravku, které budou ošetřující osoby i pacienti informovat o tomto riziku a umožní včasné identifikování známek závažných kožních nežádoucích účinků a v případě jejich výskytu okamžité vysazení léčby. Kromě toho výbor PRAC doporučil sjednocení termínů vztahujících se k hypersenzitivním reakcím v informacích o přípravku. Případy závažných kožních nežádoucích účinků mají být navíc podrobně analyzovány v dalších zprávách PSUR. V důsledku toho je třeba zkrátit cyklus zpráv PSUR na 3 roky, aby mohly být tyto analýzy pravidelně přezkoumávány.

Pokud se týká účinnosti přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin, dospěl výbor PRAC k závěru, že i když byly zaznamenány skromné příznivé výsledky, vykazují důkazy o účinnosti ambroxolu a bromhexinu řadu omezení a nedostatků. To je pochopitelné vzhledem k metodickým problémům

souvisejícím s touto terapeutickou oblastí a normám a požadavkům týkajícím se důkazů v době, kdy byly tyto přípravky vyvíjeny.

Při zohlednění těchto omezení a nepřesvědčivých důkazů o otázkách bezpečnosti plynoucích z farmakovigilančních údajů výbor PRAC nemohl na základě dostupných důkazů dospět k závěru, že u různých indikací rizika převyšují přínosy. Výbor PRAC vzal v úvahu také dostupné údaje týkající se pediatrické populace. Úroveň důkazů neumožnila další stratifikaci podle věkových skupin. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že dostupné důkazy nejsou důvodem pro přidání dalších věkových omezení do informací o přípravku.

Výbor PRAC se rovněž zabýval tím, zda je zapotřebí provést peregistrační studie. Dospěl k závěru, že takové studie by pravděpodobně nepřinesly nové přesvědčivé informace, jež by mohly vést k určitějším závěrům. Měl by však být zaveden kratší cyklus zpráv PSUR, což umožní i nadále pravidelně přezkoumávat nově dostupné údaje týkající se poměru přínosů a rizik těchto přípravků.

Výbor PRAC vzal na vědomí vyjádření Pediatrického výboru (PDCO), že užívání ambroxolu a bromhexinu se v pediatrické klinické praxi v rámci EU významně liší. Na základě svých klinických zkušeností dospěl výbor PDCO k názoru, že tyto přípravky není nutné v dané indikaci podávat u dětí mladších 2 let. Výbor PDCO dospěl také k názoru, že tyto přípravky již nejsou u syndromu dechové tísně u novorozenců upřednostňovanou terapeutickou volbou.

Po zvážení všech výše uvedených skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že na základě přezkoumaných údajů je třeba provést potřebné úpravy v informacích o přípravku týkající se rizika závažných kožních nežádoucích účinků a že dostupné údaje nejsou důvodem pro další věková omezení, která by odrážela obavy ohledně poměru přínosů a rizik přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin.

Celkové závěry a zdůvodnění revidovaného doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující ambroxol a bromhexin,
- výbor PRAC přezkoumal všechny údaje předložené na podporu bezpečnosti a účinnosti přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin, včetně údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci a odborníky,
- výbor PRAC usoudil, že existuje reálná možnost rizika závažných kožních nežádoucích účinků spojených s ambroxolem a bromhexinem,
- výbor PRAC měl za to, že ambroxol a bromhexin jsou spojeny se zvýšeným rizikem hypersenzitivních reakcí,
- výbor PRAC dospěl k názoru, že riziko závažných kožních nežádoucích účinků je třeba řešit jeho zařazením do informací o přípravku spolu s upozorněním, aby si pacienti i ošetřující osoby všímali počátečních příznaků těchto účinků a v případě takových projevů okamžitě vysadili léčbu,
- výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje nejsou dostačující k tomu, aby byla zavedena nová věková omezení,

výbor PRAC doporučuje změnit podmínky registrace všech léčivých přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin, které jsou uvedeny v příloze I. Příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III revidovaného doporučení výboru PRAC.

Výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin zůstává příznivý, pokud budou provedeny výše uvedené úpravy v informacích o přípravku.

2 – Revidované stanovisko skupiny CMDh

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné předložené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků s cílem posoudit možný dopad nově identifikovaných obav týkajících se bezpečnosti na stanovený poměr přínosů a rizik u registrovaných léčivých přípravků. Skupina CMDh zvážila revidované doporučení výboru PRAC. S celkovými vědeckými závěry výboru souhlasí, přičemž zastává názor, že registrace léčivých přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin by se měla změnit. Skupina CMDh posoudila doporučení výboru PRAC, že dostupné důkazy neposkytují dostatečné důvody pro prokázání změny ve stanoveném poměru přínosů a rizik, pokud budou provedeny doporučené změny v bodech 4.4 a 4.8 informací o přípravku, jejichž znění je uvedeno v příloze III. Pouze tyto změny, které byly schváleny a zahrnuty do stanoviska skupiny CMDh, jsou právně závazné a musí být členskými státy provedeny.