

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Във връзка с оценката на ПАДБ в хода на процедурата по разделяне на работата относно лекарствените продукти, съдържащи амброксол (*ambroxol*), започнала през януари 2012 г., и подадените впоследствие данни, както и с дейностите по откриване на сигнали, белгийският национален компетентен орган (FAMHP) установи нарастване на съобщените реакции на свръхчувствителност в периода 2012—2014 г. и съобщения за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като от оценка на съотношението полза/риск при деца на възраст под 6 години се заключава, че въпреки че няма доказателства за различен профил на безопасност, не са налични достатъчно доказателства за ефикасност при секретолитична терапия в тази възрастова група, което води до отрицателно съотношение полза/риск. Тъй като амброксол е метаболит на бромхексин и реакциите на свръхчувствителност не зависят от дозата на абсорбираното алергенно вещество, FAMHP счита по отношение на тези реакции, че всеки потвърден риск при амброксол може да се открие и при лекарствените продукти, съдържащи бромхексин.

С оглед на изложеното по-горе, на 4 април 2014 г. FAMHP уведоми Европейската агенция по лекарствата за решението си да оповести процедура по сезиране, за да поиска препоръката на Консултативния комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) в съответствие с член 31 на Директива 2001/83/ЕО за това дали съотношението полза/риск за тези продукти все още е положително за одобрените показания и относно това дали разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

На 25 февруари 2015 г. Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), като взема предвид препоръката на PRAC от 9 януари 2015 г., достигна с мнозинство до становището, че разрешенията за употреба на засегнатите лекарствени продукти следва да бъдат изменени. Становището на CMDh е препратено към Европейската комисия. В хода на процеса по вземане на решение, на среща на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба, някои държави членки повдигнаха нови въпроси от техническо естество, които те считат, че не са били достатъчно добре засегнати в препоръката на PRAC и в становището на CMDh. В този контекст препоръката на PRAC и становището на CMDh са върнати обратно към Агенцията за допълнително обсъждане.

Лекарствените продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, са регистрирани за пръв път в държава — членка (ДЧ) на Европейския съюз (ЕС), съответно през 1978 и 1963 г. и понастоящем са разрешени за употреба във всички държави — членки на ЕС (както и в Норвегия и Исландия), с изключение на Обединеното кралство. Съгласно изброеното в основната спецификация на оригиналния продукт, амброксол е разрешен за употреба при показанията секретолитична терапия, профилактика и лечение на респираторен дистрес синдром при бебета (IRDS), профилактика и лечение на следоперативни бронхопулмонални усложнения (PPC) и облекчаване на болка при остро възпаление на гърлото. Съгласно изброеното в основната спецификация на оригиналния продукт, бромхексин е разрешен за употреба при показанията секретолитична терапия, промяна в производството или елиминирането на секрет (остър и хроничен синусит) и синдром на Sjögren. Всички показания не са разрешени във всички държави — членки на ЕС. В допълнение в някои държави членки амброксол и бромхексин са одобрени при заболявания на дихателните пътища във фиксирани дозови комбинации с различни активни вещества. Тези продукти са противопоказани в различни подгрупи от педиатричната популация в държавите — членки на ЕС. Амброксол и бромхексин се предлагат под различни свободно избрани имена в няколко форми за перорално, назално, оромукозално, интравенозно или ректално приложение. Лекарствата, съдържащи амброксол и бромхексин, се отпускат по лекарско предписание, както и без лекарско предписание.

1 – Общо резюме на научната оценка от PRAC

Въпроси, свързани с безопасността

SCAR

Информацията за безопасността, подадена от притежателите на разрешение за употреба, от Eudravigilance и от литературата, обхваща общо около 300 съобщени случая на подозирани SCAR, при много от които е възможно да има утежняващи фактори. Оценено е, че четири случая на SCAR, получени от Eudravigilance, и други 3 от литературата, са свързани с амброксол. PRAC счита, че съществува предполагаема вероятност амброксол и бромхексин да са свързани със сериозни реакции на забавена свръхчувствителност, асоциирани със SCAR. Реакциите на свръхчувствителност не зависят от дозата и формата, поради това възможният риск от развитие на реакции на свръхчувствителност, включително SCAR, е присъщ за всички продукти, съдържащи амброксол и бромхексин. PRAC отбелязва, че очакваната в световен мащаб експозиция на оригиналните продукти, прилагани самостоятелно, е над 50 милиона пациенто-години и около 6,8 милиона пациенто-години в ЕС през последното десетилетие. PRAC счита, че доказателствата за риск от SCAR, свързани с амброксол и бромхексин, са неубедителни.

Много пациенти със SCAR приемат различни муколитични или секретолитични средства в съответния период от време преди възникването на нежелани събития. Най-често тези пациенти приемат няколко лекарства едновременно и е трудно да се направи оценка на причинната връзка. Тъй като SCAR понякога започват с грипоподобни симптоми, някои пациенти могат също да започнат да приемат амброксол или бромхексин за облекчаване на тези симптоми, докато типичните кожни реакции се появяват на по-късен етап и амброксол или бромхексин биха могли да се разгледат като подозирано лекарство. Следва да се отбележи, че е малко вероятно лекарствата, чийто прием започва по-малко от 4 дни или повече от 8 седмици преди начало на реакциите, да са причинители. Много лекарствени реакции не могат да се различат от естествено възникващите или индуцирани от инфекция проявления и по тази причина често се поставя грешна диагноза. Бързото разпознаване на тежките реакции и ранното преустановяване на приема на средството причинител обаче е най-важният фактор за свеждане на заболеваемостта и смъртността до минимум.

Реакции на свръхчувствителност

Анализът на информацията за безопасност, подадена от притежателя на разрешението за употреба, от Eudravigilance и от литературата показва, че формите на амброксол и бромхексин, прилагани за различните показания, са свързвани със съобщения за сериозни реакции на незабавна свръхчувствителност (бърз тип). В допълнение формите на амброксол, показани при секретолитична терапия и профилактика или лечение на IRDS и PPC, са свързвани с реакции на забавена свръхчувствителност, без тежко увреждане на кожата. Тези нежелани реакции вече са изброени в информацията за повечето продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, а анализът на най-често съобщаваните нежелани събития, подбрани чрез стандартно (широко) търсене в MedDRA по ключова дума свръхчувствителност [SMQ Hypersensitivity (broad)], не установява никакви нови опасения, свързани с безопасността. Въз основа на тези данни се счита, че податливостта на всички възрастови групи (педиатрична група, група на възрастните и група на лицата в старческа възраст) към предполагаеми, свързани със свръхчувствителност нежелани ефекти от амброксол или бромхексин вероятно е сходна.

В периода 2012-2014 г. е отбелязано нарастване на честотата на съобщаване на анафилактични реакции, свързани с амброксол. В същото време, ако се обърне внимание на датата на съобщенията, се оказва, че 40 от общо 119 съобщения за оригиналния продукт, считано от

момента на първото разрешаване, са изпратени в две партии от китайския здравен орган до притежателя на разрешението за употреба на оригиналния продукт. Това нарастване на съобщенията е следствие от въвеждането на нов регламент за лекарствената безопасност в Китай, който може да влияе на съобщаването на нежелани реакции и не се явява ново опасение във връзка с безопасността.

Въпроси, свързани с ефикасността

Клиничните проучвания, извършени по време на разработването на продуктите, съдържащи бромхексин и амброксол, между 50-те и 80-те години на XX в., са стандартизирани в значително по-малка степен, отколкото в днешни дни, и не отговарят напълно на съвременните изисквания по отношение на валидирани крайни точки, статистическо потвърждаване и добра клинична практика (ДКП). Те съставляват повечето налични доказателства особено за показанията, които са първо разрешени (напр. секретолитичното показание). Освен това PRAC взема предвид и всички проведени в по-скоро време проучвания, подадени от притежателите на разрешение за употреба. В проучванията, изследващи дихателни заболявания, по-конкретно заболявания, които не са сериозни и се самоограничават, често се наблюдава голям плацебо ефект. В допълнение, определянето на свързаните клинични крайни точки и измерването на симптомите при тези състояния е трудно (Rubin, 2007). PRAC обмисли всички тези съображения в прегледа на наличните данни относно ефикасността на продуктите, съдържащи амброксол и бромхексин. Приема се, че повечето показания са подкрепени от стари проучвания, които поставят ограничения и имат недостатъци. Някои изпитвания не показват значима разлика между амброксол или бромхексин и плацебо, а други показват значима разлика само в някои от проучените крайни точки. Въпреки това за амброксол и бромхексин са съобщени умерени, но положителни резултати. Приема се, че клиничните доказателства от проучвания при деца са слаби поради тяхната хетерогенност и по-ниския брой на обхванатите деца. Приема се също, че ограниченията и неяснотите, свързани с набора от данни, възпрепятстват способността да се извлекат надеждни заключения за ефикасността. По тези причини проучванията, проведени след първоначалното разрешаване, не предоставят нови значими научни данни за ефикасността на продуктите.

Оценка на съотношението полза/риск

При разглеждане на данните в подкрепа на въпросите, свързаните с безопасността, становището на PRAC е, че продуктите, съдържащи амброксол и бромхексин, се свързват със съобщени случаи на незабавна и забавена свръхчувствителност, включително реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, ангиоедем, пруритус, обрив и уртикария. В същото време, PRAC отбелязва, че наблюдаваното нарастване на съобщените анафилактични реакции за продуктите, съдържащи амброксол, вероятно е следствие от въвеждането на нов регламент за проследяване на лекарствената безопасност в Китай, и не се явява ново опасение във връзка с безопасността. По отношение на реакциите на забавена свръхчувствителност, свързани със SCAR, за няколко случая е оценено, че със сигурност се дължат на амброксол. Въз основата на оценката на отделните съобщени случаи, предвид естеството на тези събития, становището на PRAC е, че съществува предполагаема вероятност всички продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, да са свързани с повишен риск от SCAR, включително комбинираните продукти. Общият процент на съобщаване обаче е много нисък, когато се вземе предвид прогнозната експозиция, и в тези случаи има много допълнителни фактори, поради това доказателствата в подкрепа на риска са неубедителни.

Становището на PRAC е, че възможният риск от SCAR може да се преодолее в задоволителна степен чрез предложените изменения в листовката, които да информират болногледачите и пациентите за риска и да позволяват ранно определяне на признаците на SCAR и незабавно

преустановяване на лечението, ако възникнат. В допълнение, PRAC препоръчва съгласуване на свързаните с реакциите на свръхчувствителност термини в продуктовата информация. Освен това случаите на SCAR трябва подробно да се анализират в бъдещите ПАДБ. За да се извършва често преразглеждане на тези анализи, цикълът на подаване на ПАДБ трябва да се намали до 3 години.

Във връзка с ефикасността на продуктите, съдържащи амброксол и бромхексин, PRAC заключава, че въпреки че са получени малки по размер положителни резултати, доказателствата за ефикасност на амброксол и бромхексин страдат от редица ограничения и недостатъци. Това не е неочаквано предвид методологическите трудности, характерни за тази терапевтична област, и предвид доказателствените стандарти и изисквания към момента, когато тези продукти са разработени за пръв път.

Отчитайки тези ограничения, наред с неубедителните доказателства от данните за проследяване на лекарствената безопасност за проблем с безопасността, наличните доказателства не позволяват PRAC да направи заключение, че рисковете надвишават ползите при различните показания. PRAC разгледа и наличните данни при педиатричната популация. Нивото на доказателствата не позволява допълнителна стратификация по възрастова група. Поради това PRAC заключава, че наличните доказателства не оправдават въвеждането на допълнителни ограничения в зависимост от възрастта в продуктовата информация.

В допълнение, PRAC обсъди нуждата от провеждане на проучвания след разрешаването и заключи, че такива проучвания вероятно не биха генерирали надеждна нова информация за по-категорични заключения. Необходимо е обаче да се въведе по-кратък цикъл на ПАДБ, за да се продължи периодичното разглеждане на данни, които се получават за съотношението полза/риск за продуктите.

PRAC взе предвид препоръката на Педиатричния комитет (PDCO), съгласно която при употребата на амброксол и бромхексин в педиатричната клинична практика в ЕС се наблюдават значителни разлики. Въз основа на своя клиничен опит PDCO изрази становището, че няма необходимост тези продукти да се прилагат за това показание при деца на възраст под 2 години. Също така PDCO счита, че тези продукти вече не са предпочитаната възможност за лечение на IRDS.

Предвид всичко гореизложено PRAC заключава, че разгледаните данни подкрепят измененията в продуктовата информация, за да се отрази рискът от тежки кожни нежелани реакции, както и че въз основа на наличните данни не са оправдани допълнителни ограничения в зависимост от възрастта, за да се отразят опасенията във връзка със съотношението полза/риск за продуктите, съдържащи амброксол и бромхексин.

Общо заключение и основания за преразгледаната препоръка на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от данните за лекарствената безопасност на лекарствените продукти, съдържащи амброксол и бромхексин.
- PRAC разгледа съвкупността от данни, представени в подкрепа на безопасността и ефикасността на продуктите, съдържащи амброксол и бромхексин, включително данни, подадени от притежателите на разрешения за употреба, и препоръките на специалистите.
- PRAC счита, че съществува предполагаема вероятност за риск от SCAR, свързани с амброксол и бромхексин.

- PRAC счита, че амброксол и бромхексин се свързват с повишен риск от реакции на свръхчувствителност.
- Становището на PRAC е, че рискът от SCAR следва да се преодолее чрез включването му в продуктовата информация, наред с предупреждение, за да могат пациентите и болногледачите да разпознават симптомите, предшествващи SCAR, и незабавно да преустановят лечение при такива признаци.
- PRAC счита, че наличните данни са недостатъчни, за да оправдаят нови възрастови ограничения.

Поради това PRAC препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, посочени в Приложение I, като за тази цел в Приложение III от преразгледаната препоръка на PRAC са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката.

В резултат PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат горепосочените изменения.

2 – Преразгледано становище на CMDh

Всички налични подадени данни, свързани с безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, са разгледани от PRAC, за да се оцени възможното въздействие на новите разпознати опасения за безопасността върху установеното съотношение полза/риск за разрешените лекарствени продукти. След като обмисли преразгледаната препоръка на PRAC, CMDh изрази съгласие с общите научни заключения на PRAC и становището, че разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, трябва да бъдат изменени. CMDh взе предвид препоръката на PRAC, че наличните доказателства не предоставят достатъчни основания, за да се измени установеното съотношение полза/риск, при положение че бъдат въведени препоръчаните промени в точки 4.4 и 4.8 от информацията за продукта, описани подробно в Приложение III. Само измененията, които са приети и включени в становището на CMDh, са юридически обвързващи и трябва да бъдат въведени от държавите членки.