

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Κατόπιν αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη (η οποία ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2012 στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας), των εκθέσεων παρακολούθησης που υποβλήθηκαν, καθώς και των δραστηριοτήτων ανίχνευσης σήματος, η αρμόδια εθνική αρχή του Βελγίου (FAMHP) διαπίστωσε την αύξηση των αναφορών αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά το χρονικό διάστημα 2012-2014 καθώς και την υποβολή αναφορών για σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, σύμφωνα με την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών διαπιστώθηκε ότι παρότι δεν υπήρχε καμία ένδειξη διαφορετικής εικόνας ασφάλειας, οι αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της εκκριματολυτικής θεραπείας στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ήταν ανεπαρκείς με συνέπεια τη διαμόρφωση αρνητικής σχέσης οφέλους-κινδύνου. Καθώς η αμβροξόλη είναι μεταβολίτης της βρωμεξίνης και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν εξαρτώνται από τη δόση της αλλεργιογόνου ουσίας που απορροφάται, η FAMHP έκρινε ότι οποιοσδήποτε επιβεβαιωμένος κίνδυνος εμφάνισης των συγκεκριμένων αντιδράσεων με την αμβροξόλη θα μπορούσε επίσης να παρατηρηθεί και με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βρωμεξίνη.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, την 4η Απριλίου 2014, η FAMHP ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων σχετικά με την απόφαση που έλαβε να κοινοποιήσει διαδικασία παραπομπής ζητώντας από την PRAC να διατυπώσει σύσταση, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, σχετικά με το εάν η σχέση οφελών-κινδύνων για τα εν λόγω προϊόντα παραμένει θετική στις εγκεκριμένες ενδείξεις και το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Στις 25 Φεβρουαρίου 2015, η CMD(h) έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της PRAC με ημερομηνία 9 Ιανουαρίου 2015, κατέληξε κατά πλειοψηφία στη θέση ότι οι άδειες κυκλοφορίας για τα σχετικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να τροποποιηθούν. Η θέση της CMD(h) προωθήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Κατά τη διαδικασία λήψης της απόφασης, σε συνάντηση της Μόνιμης Επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση, ορισμένα κράτη μέλη ήγειραν νέα ερωτήματα τεχνικής φύσης τα οποία έκριναν ότι δεν είχαν διευθετηθεί επαρκώς από τη σύσταση της PRAC και τη θέση της CMD(h). Βάσει των παραπάνω, η σύσταση της PRAC και η θέση της CMD(h) αναπέμφθηκαν στον Οργανισμό για περαιτέρω αξιολόγηση.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμβροξόλη και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βρωμεξίνη έλαβαν για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) το 1978 και το 1963 αντίστοιχα, ενώ πλέον είναι εγκεκριμένα σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ (όπως επίσης και στη Νορβηγία και στην Ισλανδία), εκτός από το Ηνωμένο Βασίλειο. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις της αμβροξόλης, όπως αναφέρονται στο εταιρικό βασικό δελτίο δεδομένων (CCDS) του αρχικού φαρμάκου, είναι η εκκριματολυτική θεραπεία, η προφύλαξη και θεραπεία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας βρεφών (IRDS), η προφύλαξη και θεραπεία μετεγχειρητικών επιπλοκών βρογχοπνευμονίας (PPC) και η ανακούφιση από τον οξύ πονόλαιμο. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις της βρωμεξίνης, όπως αναφέρονται στο εταιρικό βασικό δελτίο δεδομένων (CCDS) του αρχικού φαρμάκου, είναι η εκκριματολυτική θεραπεία, η μεταβολή στην παραγωγή ή την αποβολή βλέννας (οξεία και χρόνια παραρρινοκολπίτιδα) και το σύνδρομο Sjögren. Δεν έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας όλες οι ενδείξεις στο σύνολο των κρατών μελών της ΕΕ. Επιπλέον, σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ, η αμβροξόλη και η βρωμεξίνη έχουν λάβει έγκριση σε συνδυασμούς σταθερής δόσης με διάφορες δραστικές ουσίες για τη θεραπεία παθήσεων των αεραγωγών. Τα εν λόγω προϊόντα αντενδείκνυνται σε διαφορετικά υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού στα κράτη μέλη της ΕΕ. Η αμβροξόλη και η βρωμεξίνη διατίθενται με διάφορες επινοηθείσες ονομασίες υπό μορφή σκευασμάτων για χορήγηση από το στόμα, από τη ρινική οδό ή τον στοματικό βλεννογόνο, για ενδοφλέβια χορήγηση ή για χορήγηση από το ορθό. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη διατίθενται ως μη συνταγογραφούμενα (OTC) σκευάσματα αλλά και ως συνταγογραφούμενα (POM).

1 – Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Ζητήματα ασφάλειας

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες ασφάλειας που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και οι οποίες αντλήθηκαν από το σύστημα Eudragivigilance και τη βιβλιογραφία, περιέχουν συνολικά περίπου 300 αναφορές περιστατικών ύποπτων σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, σε πολλά από τα οποία συνυπάρχουν πιθανοί παράγοντες σύγχυσης. Τέσσερα περιστατικά σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών προερχόμενα από το σύστημα Eudragivigilance και 3 άλλα από τη βιβλιογραφία αξιολογήθηκαν ως συναφή με την αμβροξόλη. Η PRAC έκρινε εύλογη την πιθανότητα η αμβροξόλη και η βρωμεξίνη να σχετίζονται με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, οι οποίες συνδέονται με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν εξαρτώνται από τη δόση και το σκεύασμα και, ως εκ τούτου, ο πιθανός κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, είναι εγγενής όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη. Η PRAC επεσήμανε ότι η εκτιμώμενη έκθεση παγκοσμίως απλά και μόνο στα αρχικά φαρμακευτικά προϊόντα ανέρχεται σε πάνω από 50 εκατομμύρια έτη ασθενών και, κατά την τελευταία δεκαετία, σε περίπου 6,8 εκατομμύρια έτη ασθενών στην ΕΕ. Η PRAC έκρινε ότι οι αποδείξεις του κινδύνου σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την αμβροξόλη και τη βρωμεξίνη είναι ανεπαρκείς.

Πολλοί ασθενείς με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες λαμβάνουν διάφορους βλεννολυτικούς ή εκκριματολυτικούς παράγοντες κατά το χρονικό διάστημα πριν από την εμφάνιση του ανεπιθύμητου συμβάντος. Τις περισσότερες φορές, οι εν λόγω ασθενείς λαμβάνουν αρκετά φάρμακα ταυτόχρονα, γεγονός που δυσχεραίνει την αξιολόγηση της αιτιώδους σχέσης. Καθώς οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται στην αρχή ενίοτε με γριππώδη συμπτώματα, ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να ξεκινούν τη λήψη αμβροξόλης ή βρωμεξίνης για την ανακούφιση από τα εν λόγω συμπτώματα. Όμως, καθώς οι συνήθεις δερματικές αντιδράσεις εμφανίζονται αργότερα, για την πρόκληση των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να ενοχοποιείται η αμβροξόλη ή η βρωμεξίνη. Αξίζει να σημειωθεί, ότι φάρμακα που λαμβάνονται για διάστημα μικρότερο από 4 ημέρες ή περισσότερο από 8 εβδομάδες πριν από την εμφάνιση της αντίδρασης είναι απίθανο να ευθύνονται για αυτήν. Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων δεν μπορούν να διαχωριστούν από τις φυσιολογικά προκαλούμενες ή τις προκαλούμενες λόγω λοίμωξης εκχύσεις και, ως εκ τούτου, συχνά η διάγνωση είναι εσφαλμένη. Ωστόσο, η άμεση αναγνώριση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και η έγκαιρη εξάλειψη του αιτιολογικού τους παράγοντα αποτελούν τους πιο καθοριστικούς συντελεστές για την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ και τα οποία αντλήθηκαν από το σύστημα Eudragivigilance και τη βιβλιογραφία δείχνουν ότι τα σκευάσματα αμβροξόλης και βρωμεξίνης, στις διάφορες ενδείξεις τους, σχετίζονται με αναφορές σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας άμεσου τύπου. Επιπλέον, τα σκευάσματα αμβροξόλης που ενδείκνυνται για την εκκριματολυτική θεραπεία και για την προφύλαξη ή θεραπεία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας βρεφών και των μετεγχειρητικών επιπλοκών βρογχοπνευμονίας έχουν συσχετισθεί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου χωρίς σοβαρές δερματικές βλάβες. Ωστόσο, οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ήδη στις πληροφορίες του προϊόντος των περισσότερων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη και η ανάλυση των συχνότερων ανεπιθύμητων ενεργειών που επιλέχθηκαν από τα συνήθη ερωτήματα που περιέχονται στη βάση MedDRA (SMQ) σχετικά με την «Υπερευαισθησία» (ευρύτεροι όροι) δεν ανέδειξαν νέες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, η ευαισθησία όλων των ηλικιακών ομάδων (παιδιατρικού πληθυσμού, ενηλίκων και

ηλικιωμένων) στις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες υπερευαισθησίας της αμβροξόλης ή της βρωμεξίνης θεωρείται παρόμοια.

Κατά το χρονικό διάστημα 2012-2014 παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα αναφοράς αναφυλακτικών αντιδράσεων που σχετίζονται με την αμβροξόλη. Ωστόσο, με βάση την ημερομηνία των αναφορών διαπιστώνεται ότι 40 από τις 119 αναφορές που υποβλήθηκαν συνολικά για το αρχικό προϊόν μετά την πρώτη άδεια κυκλοφορίας έχουν αποσταλεί στον ΚΑΚ του αρχικού προϊόντων των δύο εν λόγω προϊόντων από την αρμόδια υγειονομική αρχή της Κίνας σε δύο παρτίδες. Η αύξηση αυτή στη συχνότητα αναφοράς παρατηρήθηκε μετά την εφαρμογή ενός νέου κανονισμού φαρμακοεπαγρύπνησης στην Κίνα, γεγονός που ενδέχεται να επηρέασε την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς ωστόσο να αντανakλά κάποια νέα ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια.

Ζητήματα αποτελεσματικότητας

Οι κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν από τη δεκαετία του 1950 έως τη δεκαετία του 1980 για την ανάπτυξη προϊόντων που περιείχαν βρωμεξίνη και της αμβροξόλη ήταν λιγότερο τυποποιημένες σε σύγκριση με τα τρέχοντα πρότυπα των μελετών και δεν ικανοποιούν πλήρως τις ισχύουσες απαιτήσεις όσον αφορά τα επικυρωμένα τελικά σημεία, τη στατιστική επιβεβαίωση ή την ορθή κλινική πρακτική (GCP). Οι εν λόγω μελέτες αποτελούν την πλειονότητα των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, ιδίως στις περιπτώσεις των ενδείξεων οι οποίες χορηγήθηκε πρώτα άδεια κυκλοφορίας (π.χ. εκκριματολυτική ένδειξη). Επιπλέον, όλες οι μελέτες που διεξήχθησαν πρόσφατα από τους ΚΑΚ ελήφθησαν επίσης υπόψη από την PRAC. Σε μελέτες διερεύνησης αναπνευστικών παθήσεων παρατηρείται συχνά έντονη εικονική επίδραση, ιδίως σε μη σοβαρές αυτοπεριοριζόμενες παθήσεις. Επιπλέον, ο ορισμός των συναφών κλινικών τελικών σημείων και η μέτρηση των συμπτωμάτων σε αυτές τις παθήσεις ενέχουν δυσκολίες (Rubin, 2007). Η PRAC έλαβε υπόψη όλα αυτά τα στοιχεία κατά την εξέταση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη. Είναι ευρέως γνωστό ότι οι περισσότερες από τις ενδείξεις υποστηρίζονται από παλαιές μελέτες οι οποίες παρουσιάζουν περιορισμούς και ελλείψεις. Ορισμένες δοκιμές δεν κατάφεραν να δείξουν σημαντική διαφορά μεταξύ της αμβροξόλης ή της βρωμεξίνης και του εικονικού φαρμάκου, ενώ άλλες έδειξαν σημαντική διαφορά σε ορισμένα μόνο από τα τελικά σημεία που εξετάστηκαν. Παρόλα αυτά, τα αναφερθέντα αποτελέσματα για την αμβροξόλη και τη βρωμεξίνη ήταν μεν μέτρια αλλά θετικά. Είναι ευρέως γνωστό ότι οι κλινικές αποδείξεις από μελέτες σε παιδιά είναι ανεπαρκείς λόγω της ετερογένειας του παιδιατρικού πληθυσμού και του μικρού αριθμού παιδιών που συμμετείχαν σε μελέτες. Αναγνωρίζεται επίσης ότι οι περιορισμοί και οι αβεβαιότητες που συνδέονται με το σύνολο δεδομένων παρεμποδίζουν την ικανότητα εξαγωγής εμπειριστωμένων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα. Για τους λόγους αυτούς, οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας δεν παρέχουν νέα σημαντικά επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προϊόντων.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Κατά την εξέταση των δεδομένων προς στήριξη της ασφάλειας, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη σχετίζονται με αναφορές περιστατικών υπερευαισθησίας άμεσου και επιβραδυνόμενου τύπου, περιλαμβανομένων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αναφυλακτικών αντιδράσεων όπως αναφυλακτικού σοκ, αγγειοοιδήματος, κνησμού, εξανθήματος και κνίδωσης. Ωστόσο, η PRAC επεσήμανε ότι η παρατηρηθείσα αύξηση στην αναφορά αναφυλακτικών αντιδράσεων με προϊόντα που περιέχουν αμβροξόλη ενδέχεται να είναι ένα τεχνητό σφάλμα που προέκυψε από την εφαρμογή του νέου κανονισμού φαρμακοεπαγρύπνησης στην Κίνα και δεν εγείρει νέα ανησυχία για την ασφάλεια. Σε ό,τι αφορά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου που σχετίζονται με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ελάχιστα περιστατικά έχουν αξιολογηθεί ως σαφώς σχετιζόμενα με την αμβροξόλη. Βάσει της αξιολόγησης των μεμονωμένων αναφορών περιστατικών και λαμβάνοντας υπόψη τη φύση των συγκεκριμένων συμβαμάτων, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι υπάρχει εύλογη πιθανότητα όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη, αλλά και τα προϊόντα συνδυασμού, να σχετίζονται με

αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, βάσει της εκτιμώμενης έκθεσης σε αυτές τις ουσίες, το συνολικό ποσοστό αναφοράς είναι πολύ μικρό, στα περιστατικά δε αυτά συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες σύγχυσης και, συνεπώς, οι αποδείξεις για τη στήριξη του εν λόγω κινδύνου είναι ανεπαρκείς.

Η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι ο πιθανός κίνδυνος σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς με τις προτεινόμενες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος για την ενημέρωση των ασθενών και των ατόμων που τους φροντίζουν σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο, ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη αναγνώριση των ενδείξεων σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και η άμεση διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε την εναρμόνιση των όρων σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πληροφορίες του προϊόντος. Άλλωστε, τα περιστατικά σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να αναλυθούν περαιτέρω στις μελλοντικές εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Για τον λόγο αυτό, ο χρόνος υποβολής ΕΠΠΑ πρέπει να συντομευθεί σε 3 έτη, με σκοπό την περιοδική ανασκόπηση των εν λόγω αναλύσεων.

Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη, η PRAC απεφάνθη ότι παρότι τα αναφερθέντα αποτελέσματα ήταν μετρίως θετικά, τα αποδεικτικά στοιχεία περί αποτελεσματικότητας της αμβροξόλης και της βρωμεξίνης παρουσιάζουν αρκετούς περιορισμούς και ανεπάρκειες, κάτι το οποίο κρίνεται αναμενόμενο εάν ληφθούν υπόψη οι μεθοδολογικές δυσκολίες, εγγενείς του συγκεκριμένου θεραπευτικού τομέα, τα πρότυπα και οι απαιτήσεις που ίσχυαν με τα αποδεικτικά στοιχεία κατά την αρχική ανάπτυξη των συγκεκριμένων προϊόντων.

Λαμβάνοντας επίσης υπόψη τους εν λόγω περιορισμούς και τα ανεπαρκή αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια που προέκυψαν από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, η PRAC δεν μπορεί με βάση τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία να διατυπώσει το συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι υπερτερούν του οφέλους στις διαφορετικές ενδείξεις. Η PRAC εξέτασε επίσης τα διαθέσιμα δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Τα αποδεικτικά στοιχεία δεν επιτρέπουν περαιτέρω στρωματοποίηση ανά ηλικιακή ομάδα. Ως εκ τούτου, η PRAC απεφάνθη ότι από τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία δεν τεκμηριώνεται η ανάγκη προσθήκης περαιτέρω περιορισμών στις πληροφορίες του προϊόντος με βάση την ηλικία.

Επιπλέον, η PRAC συζήτησε την ανάγκη διεξαγωγής μελετών μετά τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας και συμπέρανε ότι τέτοιες μελέτες είναι πιθανότερο να μην παράγουν νέες εμπειριστατωμένες πληροφορίες προς οριστικότερα συμπεράσματα. Ωστόσο, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας συντομότερος κύκλος ΕΠΠΑ για τη συνέχιση της περιοδικής ανασκόπησης των δεδομένων που καθίστανται διαθέσιμα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων.

Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη την εισήγηση της παιδιατρικής επιτροπής (PDCO), σύμφωνα με την οποία η χρήση της αμβροξόλης και της βρωμεξίνης διαφέρει σημαντικά στην κλινική πρακτική σε παιδιατρικούς πληθυσμούς στην ΕΕ. Σύμφωνα με την κλινική εμπειρία της, η παιδιατρική επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υπάρχει ανάγκη χρήσης των εν λόγω προϊόντων για τη συγκεκριμένη ένδειξη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η παιδιατρική επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι τα προϊόντα αυτά δεν αποτελούν πλέον την προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή για το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας σε βρέφη.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα προαναφερθέντα, η PRAC απεφάνθη ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν συνηγορούν υπέρ της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος προκειμένου να αντανakλούν τον κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Όσον αφορά τους περαιτέρω περιορισμούς με βάση την ηλικία για την αποτύπωση των ανησυχιών ως προς τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη και βρωμεξίνη, οι εν λόγω περιορισμοί δεν είναι τεκμηριωμένοι σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα.

Γενικό πόρισμα και λόγοι για τη διατύπωση αναθεωρημένης σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με βάση τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη.
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν προς στήριξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη, περιλαμβανομένων των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας και τα σχόλια των εμπειρογνομόνων.
- Η PRAC έκρινε ότι υπάρχει εύλογη πιθανότητα κινδύνου σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την αμβροξόλη και τη βρωμεξίνη.
- Η PRAC έκρινε ότι η αμβροξόλη και η βρωμεξίνη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας.
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι ο κίνδυνος σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να διευθετηθεί με τη συμπερίληψη συναφούς μνείας στις πληροφορίες του προϊόντος, μαζί με προειδοποίηση ώστε οι ασθενείς και τα άτομα που τους φροντίζουν να αναγνωρίζουν τις πρόδρομες μορφές των σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και να διακόπτουν αμέσως τη θεραπεία σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων ενδείξεων.
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία ήταν ανεπαρκή για την τεκμηρίωση νέων περιορισμών με βάση την ηλικία.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη και αναφέρονται στο παράρτημα I. Οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα III της αναθεωρημένης σύστασης της PRAC.

Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των προαναφερθεισών αναλυτικών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος.

2 – Η αναθεωρημένη θέση της CMD(h)

Όλα τα υποβληθέντα διαθέσιμα δεδομένα, σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων, επανεξετάστηκαν από την PRAC ώστε να αξιολογηθεί η δυνητική επίπτωση των νέων ανησυχιών ως προς την ασφάλεια, οι οποίες αναδείχτηκαν στην καθιερωμένη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας. Η CMD(h), λαμβάνοντας υπόψη την αναθεωρημένη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της τελευταίας και διατύπωσε τη γνώμη ότι οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμβροξόλη ή βρωμεξίνη πρέπει να τροποποιηθούν. Η CMD(h) έλαβε υπόψη τη σύσταση της PRAC σύμφωνα με την οποία τα αποδεικτικά στοιχεία δεν παρείχαν επαρκείς λόγους ώστε να αποδειχθεί κάποια μεταβολή στην τεκμηριωμένη σχέση οφέλους-κινδύνου, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζονται οι συνιστώμενες τροποποιήσεις των παραγράφων 4.4 και 4.8 στις πληροφορίες του προϊόντος, όπως αναλύονται στο παράρτημα III. Μόνο οι εν λόγω τροποποιήσεις, όπως εγκρίθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στη θέση της CMD(h), είναι νομικά δεσμευτικές και πρέπει να εφαρμόζονται από τα κράτη μέλη.