

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

Consiguientemente a la evaluación de un informe periódico de seguridad (IPS) sobre los medicamentos que contienen ambroxol, elaborado conforme al reparto del trabajo e iniciado en enero de 2012, y a las presentaciones de seguimiento, así como de las actividades de detección de señales, la autoridad nacional competente de Bélgica (FAMHP) constató un incremento de las notificaciones de reacciones de hipersensibilidad durante el periodo 2012-2014, informes de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) y una evaluación de los beneficios y riesgos en niños menores de 6 años de la que se concluía que, pese a no existir indicaciones de un perfil de seguridad diferente, no se disponía de pruebas suficientes de su eficacia en el tratamiento secretolítico para este grupo de edad, lo que se traducía en una relación beneficio-riesgo negativa. Como el ambroxol es un metabolito de la bromhexina y las reacciones de hipersensibilidad no dependen de la dosis de la sustancia alergénica absorbida, la FAMHP consideró que cualquier riesgo de dichas reacciones confirmado para el ambroxol podía también asociarse a los medicamentos que contienen bromhexina.

En este sentido, el 4 de abril de 2014 la FAMHP informó a la Agencia Europea de Medicamentos de su decisión de notificar un procedimiento de arbitraje para solicitar la recomendación del PRAC conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, sobre si la relación riesgo-beneficio de estos productos sigue siendo positiva en las indicaciones aprobadas y sobre si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ambroxol y los medicamentos que contienen bromhexina se deberían mantener, modificar, suspender o retirar.

El 25 de febrero de 2015 el CMDh, después de considerar la recomendación del PRAC de fecha 9 de enero de 2015, dictaminó por mayoría que las autorizaciones de comercialización de los medicamentos afectados se deberían modificar. El dictamen del CMDh se remitió a la Comisión Europea. Durante el proceso de toma de decisiones, en una reunión del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano, algunos Estados miembros plantearon nuevas cuestiones de naturaleza técnica, que consideraban que no se habían abordado suficientemente en la recomendación del PRAC y en el dictamen del CMDh. A la vista de esto, la recomendación del PRAC y el dictamen del CMDh se remitieron de vuelta a la Agencia para una mayor consideración.

Los medicamentos que contienen ambroxol y los medicamentos que contienen bromhexina se registraron por primera vez en un Estado miembro (EM) de la Unión Europea (UE) en 1978 y 1963, respectivamente, y ahora están autorizados en todos los EM de la UE (así como en Noruega e Islandia) a excepción del Reino Unido. Las indicaciones autorizadas para el ambroxol, tal como se indica en la ficha de información básica de la empresa para la especialidad farmacéutica original, son el tratamiento secretolítico, la profilaxis y el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria infantil (SDRI), la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones broncopulmonares postoperatorias (CBP) y el alivio del dolor en la faringitis aguda. Las indicaciones autorizadas para la bromhexina, tal como se indica en la ficha de información básica de la empresa, son el tratamiento secretolítico, las alteraciones en la producción y eliminación del moco (sinusitis aguda y crónica) y el síndrome de Sjögren. No todas las indicaciones están autorizadas en todos los EM de la UE. Además, el ambroxol y la bromhexina se han aprobado en algunos EM de la UE para tratar enfermedades de las vías respiratorias, en combinaciones de dosis fijas con diversos principios activos. Estos productos están contraindicados en distintos subgrupos de la población pediátrica en los EM de la UE. El ambroxol y la bromhexina se comercializan, en diversas formulaciones y con distintas denominaciones de fantasía, para administración oral, nasal, bucofaringea, intravenosa y rectal. Los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina están disponibles tanto en presentaciones de venta sin receta como en presentaciones sujetas a prescripción.

## 1 – Resumen general de la evaluación científica del PRAC

### Aspectos relacionados con la seguridad

#### RACG

La información sobre seguridad presentada por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), procedente de Eudravigilance y extraída de las publicaciones científicas abarca unos 300 informes de casos de RACG, muchos de los cuales contienen posibles factores de confusión. Cuatro casos de RACG procedentes de Eudravigilance y otros tres casos más recogidos en las publicaciones científicas se han considerado relacionados con el ambroxol. El PRAC consideró que existía una posibilidad razonable de que el ambroxol y la bromhexina estuvieran relacionados con reacciones de hipersensibilidad retardada asociadas a RACG. Las reacciones de hipersensibilidad son independientes de la dosis y de la formulación, por lo que el riesgo de desarrollarlas, incluyendo RACG, es inherente a todos los medicamentos que contengan ambroxol o bromhexina. El PRAC observó que la exposición estimada, únicamente para las especialidades farmacéuticas originales, es de alrededor de 50 millones de pacientes-año, y en la UE durante la última década, de unos 6,8 millones de pacientes-año. El PRAC consideró que las pruebas de un riesgo de RACG relacionadas con el ambroxol y la bromhexina son poco sólidas.

Muchos pacientes que desarrollan RACG reciben tratamiento con varios agentes mucolíticos o secretolíticos en el periodo pertinente antes de la aparición de estos efectos adversos. Con mucha frecuencia, tales pacientes reciben un cierto número de fármacos concomitantes y resulta difícil evaluar la causalidad. Como las RACG comienzan a veces con síntomas de tipo gripal, algunos pacientes podrían también empezar a tomar ambroxol o bromhexina para aliviar dichos síntomas, mientras que las reacciones cutáneas típicas aparecerían posteriormente, con lo que el ambroxol o la bromhexina podrían llegar a considerarse fármacos sospechosos de provocarlas. Cabe destacar que es improbable que el fármaco sea el responsable si el inicio de su administración fue menos de 4 días o más de 8 semanas antes de que apareciera la reacción. Muchas reacciones medicamentosas no pueden distinguirse de erupciones que se producen de forma natural o que están inducidas por infecciones y, por tanto, es habitual el diagnóstico erróneo. Sin embargo, el rápido reconocimiento de las reacciones graves y la inmediata retirada de los agentes causantes es el factor más importante para minimizar la morbimortalidad.

#### Reacciones de hipersensibilidad

El análisis de la información sobre seguridad presentada por los TAC, procedente de Eudravigilance y extraída de la bibliografía, demuestra que las formulaciones de ambroxol y de bromhexina, en sus distintas indicaciones, se han relacionado con informes de reacciones de hipersensibilidad inmediata graves. Además, las formulaciones de ambroxol en las indicaciones de tratamiento secretolítico y profilaxis o tratamiento del SDRI y las CBP se han relacionado con reacciones de hipersensibilidad retardada sin daños cutáneos graves. Sin embargo, estas reacciones adversas ya se indican en la información sobre el producto (IP) de la mayoría de los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina, y el análisis de los efectos adversos notificados con más frecuencia, seleccionados mediante las SMQ de hipersensibilidad (en sentido amplio), no identifica ningún problema de seguridad nuevo. Basándose en estos datos, se consideró que la susceptibilidad de todos los grupos de edad (niños, adultos y ancianos) respecto a posibles reacciones adversas del ambroxol o la bromhexina relacionadas con la hipersensibilidad es probablemente similar.

Se observó un aumento de la frecuencia de notificaciones de reacciones anafilácticas en el periodo 2012-2014 relacionadas con el ambroxol. Sin embargo, cuando se analizaron las fechas de las notificaciones, se observó que 40 informes de los 119 comunicados en total para la especialidad farmacéutica original desde su primera autorización de comercialización fueron enviados en dos grupos

por parte de las autoridades sanitarias chinas al TAC de la especialidad farmacéutica original. Este aumento de las notificaciones siguió a la entrada en vigor de un nuevo reglamento de farmacovigilancia en China, que podría haber influido en la comunicación de reacciones adversas, y no reflejaría un problema de seguridad nuevo.

### **Cuestiones relativas a la eficacia**

Los estudios clínicos llevados a cabo durante el desarrollo de los productos que contienen bromhexina y ambroxol entre las décadas de 1950 y 1980 estaban claramente menos regulados de lo que hoy en día es obligatorio y podrían no cumplir completamente los requisitos actuales respecto a criterios de valoración homologados, confirmación estadística o buenas prácticas clínicas (BPC). Estos estudios representan la mayor parte de las pruebas disponibles, en concreto para las indicaciones que se autorizaron en primer lugar (p. ej. la indicación secretolítica). Además, el PRAC también ha considerado todos los estudios realizados recientemente que han presentado los titulares de la autorización de comercialización. A menudo se observa un importante efecto placebo en estudios que investigan trastornos respiratorios, en especial si se trata de enfermedades que no son graves, de resolución espontánea. Además, la definición de los criterios de valoración de relevancia clínica y la medición de los síntomas en esas enfermedades son problemáticas (Rubin, 2007). El PRAC tuvo en cuenta todos estos elementos en su revisión de los datos disponibles sobre la eficacia de los productos que contienen ambroxol o bromhexina. Se reconoció que la mayor parte de las indicaciones están respaldadas por estudios antiguos que presentan limitaciones y deficiencias. Algunos ensayos no pudieron demostrar diferencias significativas entre el ambroxol o la bromhexina y el placebo, mientras que otros solo pusieron de manifiesto diferencias significativas en algunos de los criterios de valoración estudiados. No obstante, se comunicaron resultados positivos, aunque modestos, para el ambroxol y la bromhexina. Se reconoció que las pruebas clínicas obtenidas en los estudios con niños son poco sólidas, debido tanto al bajo número de niños reclutados como a su heterogeneidad. Se reconoce también que las limitaciones y las incertidumbres propias de este conjunto de datos limitan la posibilidad de extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia. Por estos motivos, los estudios realizados después de la autorización de comercialización inicial no proporcionan nuevos datos científicos significativos sobre la eficacia de estos productos.

### **Evaluación de riesgos y beneficios**

Cuando se analizaron los datos utilizados para respaldar la seguridad, el PRAC consideró que los productos que contienen ambroxol o bromhexina se relacionaban con informes de casos de hipersensibilidad inmediata y retardada, como reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico), angioedema, prurito, erupción cutánea y urticaria. Sin embargo, el PRAC señaló que el aumento de las notificaciones de reacciones anafilácticas observado con los productos que contienen ambroxol era probablemente un artefacto resultante de la entrada en vigor de un nuevo reglamento de farmacovigilancia en China y no reflejaría un problema de seguridad nuevo. Respecto a las reacciones de hipersensibilidad retardada asociadas a RACG, solo unos pocos casos se ha considerado que guardan relación sin lugar a dudas con el ambroxol. Basándose en la evaluación de los informes de casos individuales y teniendo en cuenta la naturaleza de esos episodios, el PRAC opinó que existe una posibilidad razonable de que todos los productos que contienen ambroxol o bromhexina, incluyendo los productos de combinación, se relacionen con un mayor riesgo de RACG. No obstante, la tasa global de notificaciones es muy baja cuando se tiene en cuenta la exposición estimada y estos casos contienen muchos factores de confusión, por lo que las pruebas que respaldan este riesgo son poco sólidas.

El PRAC consideró que el posible riesgo de RACG puede abordarse adecuadamente con las modificaciones en la IP propuestas para informar a los cuidadores y pacientes del riesgo y permitir una identificación rápida de los signos de RACG y la inmediata interrupción del tratamiento. Además, el

PRAC recomendó armonizar los términos relacionados con las reacciones de hipersensibilidad en la IP. También los casos de RACG deben analizarse con detalle en futuros IPS. Y por lo tanto, el espacio entre los IPS se debería acortar a ciclos de 3 años, a fin de revisar periódicamente estos análisis.

En relación con las pruebas de la eficacia de los productos que contienen ambroxol o bromhexina, el PRAC concluyó que, a pesar de que se comunicaron unos resultados positivos modestos, las pruebas de la eficacia de ambroxol y bromhexina presentan un cierto número de limitaciones y deficiencias. Esto entra dentro de lo previsible teniendo en cuenta los problemas metodológicos inherentes a esta área terapéutica y los requisitos y normativas existentes en el momento en que se desarrollaron estos productos.

Teniendo en cuenta estas limitaciones y dado que las pruebas de problemas de seguridad obtenidas de los datos de farmacovigilancia son poco sólidas, el PRAC no pudo llegar a la conclusión a partir de las pruebas disponibles de que los riesgos sobrepasen a los beneficios en las distintas indicaciones. El PRAC también tuvo en cuenta los datos disponibles para la población pediátrica. El nivel de las pruebas no permitió una mayor estratificación por grupos de edad. Por tanto, el PRAC llegó a la conclusión de que las pruebas disponibles no justificaban la introducción de más restricciones para edades concretas en la información sobre el producto.

Además, el PRAC comentó la necesidad de llevar a cabo estudios posteriores a la autorización y concluyó que estos estudios probablemente no generarían nuevos datos sólidos que permitan unas conclusiones más definitivas. Sin embargo, el espacio entre los IPS se debería acortar para seguir revisando periódicamente los datos que aparezcan sobre la relación riesgo-beneficio de los productos.

El PRAC tuvo en cuenta el informe del comité de pediatría (PDCO) que señalaba que el uso de ambroxol y bromhexina varía significativamente en la práctica clínica pediátrica en la UE. Basándose en su experiencia clínica, el PDCO consideraba que no era necesario el uso de estos productos para esta indicación en niños menores de 2 años. El PDCO opinaba también que estos productos no debían seguir siendo la opción de tratamiento preferente en el SDRI.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el PRAC llegó a la conclusión de que los datos revisados respaldaban la modificación de la IP para reflejar el riesgo de RACG y que, a tenor de los datos disponibles, no se justificaban otras restricciones por edad para reflejar los problemas sobre la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen ambroxol o bromhexina.

### **Conclusiones generales y motivos para la recomendación revisada del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE como resultado de los datos de farmacovigilancia para los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina.
- El PRAC ha estudiado todos los datos presentados para respaldar la seguridad y eficacia de los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina, incluidas las solicitudes de los TAC y las recomendaciones de los expertos.
- El PRAC cree que existe la posibilidad razonable de un riesgo de RACG relacionado con el ambroxol y la bromhexina.
- El PRAC piensa que el ambroxol y la bromhexina están relacionados con un aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

- El PRAC opina que el riesgo de RACG debe abordarse mediante su inclusión en la IP acompañada de una advertencia para que los pacientes y cuidadores reconozcan las señales de alerta de una RACG e interrumpan el tratamiento inmediatamente en caso de observar tales signos.
- El PRAC juzga los datos disponibles insuficientes para justificar nuevas restricciones por edad.

Por consiguiente, el PRAC recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina a los que se hace referencia en el anexo I, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III de la recomendación revisada del PRAC.

El PRAC, en consecuencia, ha concluido que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina continúa siendo favorable, sujeta a las modificaciones en la información sobre el producto arriba detalladas.

## **2 – Dictamen revisado del CMDh**

Todos los datos disponibles presentados, en relación con la seguridad y la eficacia de estos medicamentos, fueron revisados por el PRAC con el fin de evaluar el posible impacto de estos nuevos problemas de seguridad que se han identificado sobre la relación riesgo-beneficio probada de los medicamentos autorizados. El CMDh, tras tener en cuenta la recomendación revisada del PRAC, coincidió con las conclusiones científicas globales del PRAC y dictaminó que las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina deben modificarse. El CMDh consideró la recomendación del PRAC en el sentido de que las pruebas disponibles no proporcionan motivo suficiente para demostrar un cambio en la relación riesgo-beneficio probada, siempre y cuando se apliquen las enmiendas recomendadas en las secciones 4.4 y 4.8 de la información sobre el producto, que se enumeran en el anexo III. Solo estas enmiendas, adoptadas e incluidas en el dictamen del CMDh, son jurídicamente vinculantes y se deben aplicar en los Estados miembros.