

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

B'referenza għall-evalwazzjoni ta' PSUR b'Kondivizzjoni tax-Xogħol ta' prodotti mediċinali li fihom ambroxol li bdiet f'Jannar 2012 u ta' sottomissjonijiet ta' segwitu kif ukoll attivitajiet ta' detezzjoni tas-sinjali, l-awtorità kompetenti nazzjonali Belġjana (FAMHP) identifikat żieda fir-rapportar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva matul is-snin 2012-2014, rapporti ta' reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs) u evalwazzjoni bejn il-benefiċċju u r-riskju fit-tfal li għandhom inqas minn 6 snin, u kkonkludiet li filwaqt li ma kien hemm ebda indikazzjoni ta' profil ta' sigurtà differenti, ma kienx hemm disponibbli biżżejjed evidenza tal-effikaċja fit-terapija sekretolitika f'dan il-grupp ta' etajiet, li twassal għal bilanċ negattiv bejn il-benefiċċju u r-riskju. Peress li ambroxol huwa metabolit ta' bromeksin u r-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ma jiddependux fuq id-doża tas-sustanza allerġenika assorbita, il-FAMHP ikkunsidrat li kwalunkwe riskju kkonfermat b'ambroxol jista' jinstab ukoll fi prodotti mediċinali li fihom bromeksin fir-rigward ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, fl-4 ta' April 2014, il-FAMHP infurmat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, dwar id-deċiżjoni tagħha li tinnotifika proċedura ta' riferiment biex titlob għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, dwar jekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti għadux pożittiv fl-indikazzjonijiet approvati, u jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromhexine għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati.

Fil-25 ta' Frar 2015, is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, datata 9 ta' Jannar 2015, laħaq b'maġġoranza l-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kkonċernati għandhom jiġu varjati. Il-pożizzjoni tas-CMDh intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea. Matul il-proċess tat-teħid ta' deċiżjonijiet, f'laqgħa tal-Kumitat Permanenti għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem, xi Stati Membri qajmu dubji ġodda ta' natura teknika li kkunsidraw li ma ġewx indirizzati b'mod suffiċjenti fir-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-pożizzjoni tas-CMDh. Fid-dawl ta' dan, ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-pożizzjoni tas-CMDh intbagħtu lura lill-Aġenzija għal iktar kunsiderazzjoni.

Il-prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin ġew irregistrati l-ewwel darba fi Stat Membru (MS) tal-Unjoni Ewropea (UE) fl-1978 u l-1963, rispettivament, u bħalissa huma awtorizzati fl-Istati Membri tal-UE kollha (kif ukoll fin-Norveġja u l-Iżlanda) ħlief fir-Renju Unit. L-indikazzjonijiet awtorizzati ta' ambroxol, kif elenkati fl-Iskeda ta' Data Ewlenija tal-Kumpanija tal-originatur, huma terapija sekretolitika, profilassi u l-kura ta' Sindrome ta' Diffikultà Respiratorja fit-Trabi (IRDS), profilassi u l-kura ta' kumplikazzjonijiet wara operazzjoni bronkopulmonari (PPC) u serħan minn uġiġħ akut fil-grizmejn. L-indikazzjonijiet awtorizzati ta' bromeksin, kif elenkati fl-Iskeda ta' Data Ewlenija tal-Kumpanija tal-originatur, huma terapija sekretolitika, tibdil fil-produzzjoni jew l-eliminazzjoni tal-mukus (sinusite akuta jew kronika) u sindromu ta' Sjögren. L-indikazzjonijiet kollha mhumiex awtorizzati fl-Istati Membri tal-UE kollha. Barra minn hekk, ambroxol u bromeksin ġew approvati f'xi Stat Membru tal-UE f'indikazzjonijiet ta' mard tal-passaġġ respiratorju f'kombinazzjonijiet ta' doża fissa b'diversi sustanzi attivi. Dawn il-prodotti huma kontraindikati f'sottosettijiet differenti tal-popolazzjoni pedjatrika fl-Istati Membri tal-UE. Ambroxol u bromeksin huma kkummerċjalizzati b'diversi formulazzjonijiet għal għoti orali, nażali, lill-membrana mukuża tal-ħalq, ġol-vina jew fir-rektum taħt diversi ismijiet ivvintati. Il-mediċini li fihom ambroxol u bromeksin huma disponibbli mingħajr riċetta (OTC) kif ukoll bħala mediċini b'riċetta biss (POM).

1 – Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Kwistjonijiet ta' sigurtà

SCARs

L-informazzjoni dwar is-sigurtà sottomessa mill-MAHs, minn Eudravigilance u mid-dokumentazzjoni, tinkludi b'kolloxx madwar 300 rapport tal-każ ta' SCARs suspettati, li ħafna minnhom jaf għandhom fatturi ta' konfużjoni. Erba' każijiet ta' SCARs irkuprati minn Eudravigilance u 3 oħra mid-dokumentazzjoni ġew ivvalutati bħala relatati ma' ambroxol. Il-PRAC ikkunsidra li kien hemm possibbiltà raġonevoli li ambroxol u bromeksin huma assoċjati ma' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji mdewma assoċjati ma' SCARs. Ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva huma indipendenti mid-doża u l-formulazzjoni, u għalhekk ir-riskju possibbli li jiġu żviluppati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu SCARs huwa inerenti għall-prodotti kollha li fihom ambroxol u bromeksin. Il-PRAC innota li l-espożizzjoni stmata madwar id-dinja tal-prodotti tal-originatur waħedhom hija ta' iktar minn 50 miljun sena ta' pazjent u, fl-UE matul dan l-aħħar deċennju, madwar 6.8 miljun sena ta' pazjent. Il-PRAC ikkunsidra li l-evidenza tar-riskju ta' SCARs assoċjati ma' ambroxol u bromeksin hija dgħajfa.

Ħafna pazjenti b'SCARs irċevew diversi aġenti mukolitici jew sekretolitici fil-perjodu ta' żmien rilevanti qabel il-bidu tal-avveniment avvers tagħhom. Ħafna drabi dawn il-pazjenti jirċievu numru ta' mediċini b'mod konkomitanti u l-valutazzjoni tal-kawżalità hija diffiċli. Peress li l-iSCARs xi drabi jibdew b'sintomi li jixbhu l-influenza, xi pazjenti jistgħu jibdew jiehdu wkoll ambroxol jew bromeksin għal serħan minn dawn is-sintomi billi r-reazzjonijiet tal-ġilda tipiċi jidhru iktar tard u ambroxol jew bromeksin jistgħu jiġu kkunsidrati bħala mediċina suspetta. Ta' min jinnota, li l-mediċini li jinbdew inqas minn 4 ijiem jew iktar minn 8 ġimgħat qabel il-bidu tar-reazzjoni huwa improbabbli li jkunu responsabbli għal dan. Ħafna reazzjonijiet tal-mediċina ma jistgħux jintgħarfu minn eruzzjonijiet li jseħħu b'mod naturali jew li huma kkawżati minn infezzjoni, u għalhekk dijanjozi ħażina hija komuni. Madankollu, l-għarfien fil-pront ta' reazzjonijiet severi u l-irtirar kmieni tal-aġent kawżattiv huwa l-iktar fattur importanti biex titnaqqas il-morbidity u l-mortalità.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

L-analiżi tal-informazzjoni dwar is-sigurtà sottomessa mill-MAH, minn Eudravigilance u mid-dokumentazzjoni, turi li l-formulazzjonijiet ta' ambroxol u bromeksin fl-indikazzjonijiet differenti tagħhom ġew assoċjati ma' rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva immedjata serja. Barra minn hekk, il-formulazzjonijiet ta' ambroxol indikati f'terapija sekretolitka u profilassi jew kura ta' IRDS u PPC ġew assoċjati ma' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'bidu mdewwem mingħajr ġrieħi gravi fil-ġilda. Madankollu, dawn ir-reazzjonijiet huma diġà elenkati fl-informazzjoni tal-prodott tal-biċċa l-kbira tal-prodotti li fihom ambroxol u bromeksin u l-analiżi tal-iktar reazzjonijiet avversi r-rapportati b'mod frekwenti magħżulin skont is-Sensittività Eċċessiva (wiesgħa) tal-SMQ ma identifikatx xi tħassib ġdid dwar is-sigurtà. Abbażi ta' din id-data, huwa kkunsidrat li s-suxxettibbiltà tal-gruppi ta' l-etajiet kollha (pedjatriċi, adulti u anzjani) sal-effetti putattivi mhux mixtieqa relatati ma' sensitività eċċessiva ta' ambroxol jew bromeksin hija probabbilment simili.

Kienet osservata zieda fil-frekwenza ta' rapportar ta' reazzjonijiet anafilattici matul l-2012-2014 marbuta ma' ambroxol. Madankollu, meta wieħed jeżamina d-data tar-rapporti, 40 rapport, minn total ta' 119-il rapport għall-originatur mill-ewwel awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, jidher li ntbaġħtu f'żewġ lottijiet mill-awtorità tas-saħħa Ċiniża lill-MAH tal-originatur ta' dawn il-prodotti. Din iż-żieda fir-rapportar issegwi l-implimentazzjoni ta' regolament ġdid dwar il-farmakovigilanza fiċ-Ċina li jaf influwenza r-rapportar ta' reazzjoni avversa u ma jirriflettix tħassib ġdid dwar is-sigurtà.

Kwistjonijiet ta' effikaċja

L-istudji kliniċi mwettqa matul l-iżvilupp ta' prodotti li fihom bromeksin u ambroxol bejn il-ħamsinijiet u t-tmeninijiet kienu ferm inqas standardizzati milli meħtieġ illum, u ma kinux jissodisfaw kompletament ir-rekwiżiti kontemporanji fir-rigward ta' punti ta' tmiem invalidati, il-konferma statistika, jew il-Prassi Klinika Tajba (PKT). Dawn jikkostitwixxu l-biċċa l-kbira tal-evidenza disponibbli, b'mod partikolari fl-indikazzjonijiet li kienu awtorizzati l-ewwel (eż. indikazzjoni sekretolitika). Barra minn hekk, l-istudji kollha mwettqa dan l-aħħar li ġew sottomessi mill-MAHs kienu kkunsidrati wkoll mill-PRAC. Ta' spiss jiġi osservat effett ta' placebo qawwi fi studji li jinvestigaw kundizzjonijiet respiratorji, b'mod partikolari kundizzjonijiet mhux serji u li jgħaddu waħedhom. Barra minn hekk, id-definizzjoni tal-punti ta' tmiem kliniċi rilevanti u l-kejl tas-sintomi f'dawn il-kundizzjonijiet huma ta' sfida (Rubin, 2007). Il-PRAC ikkunsidra dawn l-elementi kollha fir-reviżjoni tiegħu tad-data disponibbli dwar l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin. Huwa rikonoxxut li l-biċċa l-kbira tal-indikazzjonijiet huma appoġġjati minn studji qodma li jipprezentaw limitazzjonijiet u nuqqasijiet. Xi wħud mill-provi wrew differenza sinifikanti bejn ambroxol jew bromeksin u placebo u oħrajn urew biss differenza sinifikanti f'xi wħud mill-punti ta' tmiem studjati. Madankollu, ġew irrapportati riżultati modesti iżda pożittivi għal ambroxol u bromeksin. Huwa rikonoxxut li l-evidenza klinika mill-istudji fit-tfal hija dgħajfa minħabba l-eterogeneità u n-numru baxx ta' tfal irregjistrati. Huwa rikonoxxut ukoll li l-limitazzjonijiet u l-inċertezzi marbutin ma' dan is-sett tad-data jaffettwa ħażin il-kapaċità li jitfasslu konkluzjonijiet robusti dwar l-effikaċja. Għal dawn ir-raġunijiet, studji mwettqa wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-sueq inizjali ma jipprovdux data xjentifika sinifikanti dwar l-effikaċja tal-prodotti.

Valutazzjoni bejn il-benefiċċju u r-riskju

Meta kkunsidra d-data li tappoġġja l-kwistjonijiet ta' sigurtà, il-PRAC kien tal-fehma li l-prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin huma assoċjati ma' rapporti tal-każ ta' sensitività eċċessiva immedjata u mdewma inkluż reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku, anġjoedema, ħakk, raxx u urtikarja. Madankollu, il-PRAC innota li ż-żieda osservata fir-rapportar ta' reazzjonijiet anafikattiċi għal prodotti li fihom ambroxol kienet artefatt li jirriżulta mill-implimentazzjoni ta' regolament ġdid dwar il-farmakovigilanza fiċ-Ċina u ma kienx jikkostitwixxi tħassib ġdid dwar is-sigurtà. Fir-rigward ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva mdewma assoċjati ma' SCARs, xi każijiet ġew ivvalutati bħala ċertament relatati ma' ambroxol. Abbażi tal-evalwazzjoni tar-rapporti ta' każijiet individwali; meta wieħed jikkunsidra n-natura ta' dawn l-avvenimenti, il-PRAC kien tal-fehma li hemm possibbiltà raġonevoli li l-prodotti kollha li fihom ambroxol u bromeksin huma assoċjati ma' riskju ikbar ta' SCARs inkluż prodotti ta' kombinazzjoni. Madankollu, ir-rata ta' rapportar globali hija baxxa ħafna meta jiġi kkunsidrat l-esponiment stmat u ħafna fatturi ta' konfużjoni huma preżenti f'dawn il-każijiet, l-evidenza li tappoġġja dan ir-riskju hija għalhekk dgħajfa.

Il-PRAC kien tal-fehma li r-riskju possibbli ta' SCARs jista' jiġi indirizzat b'mod adegwat bl-emendi proposti fil-PI biex il-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom jiġu infurmati dwar ir-riskju u jippermettu identifikazzjoni bikrija ta' sinjali ta' SCARs u t-twaqqif immedjat tal-kura jekk dawn iseħħu. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda l-armonizzazzjoni tat-termini relatati ma' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fl-informazzjoni tal-prodott. Barra minn hekk, il-każijiet ta' SCARs għandhom jiġu analizzati fid-dettall fi PSURs futuri. Għaldaqstant, iċ-ċiklu ta' PSUR għandu jitqassar għal ċiklu ta' 3 snin sabiex dawn l-analiżijiet jiġu riveduti perjodikament.

Fir-rigward tal-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin, il-PRAC ikkonkluda li għalkemm kienu rrapportati riżultati pożittivi modesti, l-evidenza tal-effikaċja ta' ambroxol u bromeksin sofriet minn numru ta' limitazzjonijiet u nuqqasijiet. Dan huwa mistenni meta wieħed iqis l-isfidi metodoloġiċi inerenti għal dan il-qasam terapewtiku u l-istandards u r-rekwiżiti ta' evidenza fiż-żmien meta ġew żviluppati l-ewwel darba dawn il-prodotti.

Meta jitqiesu dawn il-limitazzjonijiet flimkien ma' evidenza dgħajfa ta' kwistjoni ta' sigurtà mid-data ta' farmakoviġilanza, il-PRAC ma setax jikkonkludi mill-evidenza disponibbli jekk ir-riskji kinux ikbar mill-benefiċċji fl-indikazzjonijiet differenti. Il-PRAC ikkunsidra wkoll id-data disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-livell ta' evidenza ma kienx jippermetti iktar stratifikazzjoni skont il-grupp ta' etajiet. Għalhekk il-PRAC ikkonkluda li l-evidenza disponibbli ma kinitx tiġġustifika l-introduzzjoni ta' iktar restrizzjonijiet speċifiċi skont l-età fl-informazzjoni tal-prodott.

Barra minn hekk, il-PRAC iddiskuta l-ħtieġa li jitwettqu studji ta' wara l-awtorizzazzjoni, u kkonkluda li studji bħal dawn x'aktarx li ma jiggerantixxux informazzjoni robusta ġdida għal konkluzjonijiet iktar definittivi. Madankollu, għandu jiġi introdott ciklu ta' PSUR iqsar biex tibqa' tiġi riveduta perjodikament data li saret disponibbli dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti.

Il-PRAC ħa l-parir tal-kumitat pedjatriku (PDCO) li l-użu ta' ambroxol u bromeksin ivarja b'mod sinifikanti fil-prattika klinika pedjatrika fl-UE kollha. Abbażi tal-esperjenza klinika tiegħu, il-PDCO kien tal-fehma li m'hemm ebda bżonn li jintużaw dawn il-prodotti f'din l-indikazzjoni fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn. Il-PDCO kien ukoll tal-fehma li dawn il-prodotti ma għadhomx għażla ta' kura ppreferuta fl-IRDS.

Filwaqt li jikkunsidra dak kollu li ntqal hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li d-data riveduta appoġġjat l-emendi tal-informazzjoni tal-prodott biex tirrifletti r-riskju ta' reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda, u li iktar restrizzjonijiet skont l-età biex jiġi rifless it-tħassib dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom ambroxol u bromeksin mhumiex iġġustifikati abbażi tad-data disponibbli.

Konkluzjoni ġenerali u raġunijiet għar-rakkomandazzjoni riveduta tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta mid-data tal-farmakoviġilanza għal prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin.
- Il-PRAC irreveđa d-data kollha li tappoġġja s-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin, inkluż is-sottomissjonijiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u l-kontribut tal-esperti.
- Il-PRAC ikkunsidra li hemm possibbiltà raġonevoli ta' riskju ta' SCARs assoċjati ma' ambroxol u bromeksin.
- Il-PRAC ikkunsidra li ambroxol u bromeksin huma assoċjati ma' riskju ikbar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.
- Il-PRAC kien tal-fehma li r-riskju ta' SCARs għandu jiġi indirizzat bl-inklużjoni tiegħu fl-informazzjoni tal-prodott akkumpanjata minn twissija sabiex il-pazjenti u min jieħu ħsiebhom ikunu jistgħu jirrikonossu l-prodotti ta' SCARs u jwaqqfu l-kura immedjatament f'każ ta' sinjali bħal dawn.
- Il-PRAC ikkunsidra li d-data disponibbli ma kinitx biżżejjed biex tiġġustifika r-restrizzjonijiet godda skont l-età.

Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, għall-prodotti mediċinali kollha li fihom ambroxol u bromeksin identifikati fl-Anness I u li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni riveduta tal-PRAC.

II-PRAC, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin għadu favorevoli, soġġett għall-emendi indikati hawn fuq fl-informazzjoni tal-prodott.

2 – Pożizzjoni riveduta tas-CMDh

Id-data disponibbli kollha li giet sottomessa, relatata mas-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali kienet riveduta mill-PRAC biex juivvaluta l-impatt potenzjali tat-tħassib il-ġdid dwar is-sigurtà identifikat fil-bilanċ stabbilit bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali awtorizzati. Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni riveduta tal-PRAC, jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali li għamel l-PRAC u laħaq il-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom ambroxol u bromeksin għandhom jiġu varjati. Is-CMDh ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC li l-evidenza disponibbli ma pprovdiet ebda raġunijiet suffiċjenti biex turi bidla fil-bilanċ stabbilit bejn il-benefiċċju u r-riskju, sakemm jiġu implimentati l-emendi rakkomandati fis-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-informazzjoni tal-prodott, li huma indikati fl-Anness III. Dawk l-emendi, adottati u inklużi fil-pożizzjoni tas-CMDh biss huma vinkolanti u għandhom jiġu implimentanti mill-Istati Membri.