

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

V nadväznosti na hodnotenie spoločnej správy PSUR pre lieky obsahujúce ambroxol, ktoré sa začalo v januári 2012, a sledovanie žiadostí, ako aj činnosti súvisiace s detekciou signálov, príslušný vnútroštátny orgán v Belgicku (FAMHP) identifikoval v rokoch 2012 až 2014 zvýšený výskyt hlásených prípadov reakcií precitlivenosti, prípady závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR) a v rámci hodnotenia pomeru prínosu a rizika u detí mladších ako 6 rokov sa dospelo k záveru, že aj keď sa nepozoroval žiadny náznak odlišného bezpečnostného profilu, v tejto vekovej skupine nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy o účinnosti sekretolytickej terapie, čo vedie k negatívnemu pomeru prínosu a rizika. Keďže ambroxol je metabolit bromhexínu a reakcie z precitlivenosti nie sú závislé od dávky absorbovanej alergénnej látky, orgán FAMHP usúdil, že pokiaľ ide o tieto reakcie, potvrdené riziko súvisiace s ambroxolom by sa mohlo zistiť tiež v prípade liekov obsahujúcich bromhexín.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti orgán FAMHP 4. apríla 2014 informoval Európsku agentúru pre lieky o svojom rozhodnutí oznámiť konanie o postúpení veci a požiadať o odporúčanie výboru PRAC podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, či je pomer prínosu a rizika pre tieto lieky stále pozitívny v schválených indikáciách a či sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín majú zachovať, pozmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC z 9. januára 2015 a 25. februára 2015 dospela väčšinou hlasov k stanovisku, že povolenia na uvedenie na trh pre príslušné lieky sa majú zmeniť. Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh bolo postúpené Európskej komisii. Počas procesu rozhodovania niektoré členské štáty na zasadnutí Stáleho výboru pre lieky na humánne použitie vzniesli nové otázky technického charakteru, ktoré považovali za nedostatočne vyriešené v odporúčaní výboru PRAC a v stanovisku koordinačnej skupiny CMDh. Odporúčanie výboru PRAC a stanovisko koordinačnej skupiny CMDh boli preto zaslané späť agentúre na ďalšie preskúmanie.

Lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín boli v členskom štáte Európskej únie (EÚ) po prvý raz zaregistrované v rokoch 1978 a 1963 a v súčasnosti sú povolené vo všetkých členských štátoch EÚ (tiež v Nórsku a na Islande) okrem Spojeného kráľovstva. Schválené indikácie pre ambroxol uvedené v základnej tabuľke s údajmi od spoločnosti pre pôvodný liek sú sekretolytická terapia, profylaxia a liečba syndrómu respiračnej tiesne dojčiat (IRDS), profylaxia a liečba pooperačných bronchopulmonálnych komplikácií (PPC) a zmiernenie bolesti pri akútnej bolesti hrdla. Schválené indikácie pre bromhexín uvedené v základnej tabuľke s údajmi od spoločnosti pre pôvodný liek sú sekretolytická terapia, zmena produkcie alebo eliminácia hlienu (akútna a chronická sinusitída) a Sjögrenov syndróm. Všetky indikácie nie sú schválené v každom členskom štáte EÚ. Ambroxol a bromhexín boli v niektorých členských štátoch EÚ schválené aj na indikácie ochorení dýchacích ciest v kombináciách s pevnou dávkou s rôznymi účinnými látkami. Tieto lieky sú v členských štátoch EÚ kontraindikované v rôznych podskupinách pediatrickej populácie. Ambroxol a bromhexín sa uvádzajú na trh v niekoľkých formách na perorálne, nazálne, oromukozálne, intravenózne alebo rektálne podanie pod rôznymi obchodnými názvami. Lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín sú k dispozícii ako lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (OTC), a tiež ako lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis (POM).

1 – Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Otázky bezpečnosti

Reakcie SCAR

Informácie o bezpečnosti zo systému Eudravigilance a z literatúry, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, pozostávajú celkovo z asi 300 prípadových hlásení podozrivých reakcií SCAR, pričom mnoho z nich mohlo byť zapríčinených inými faktormi. Pokiaľ ide o ambroxol, posudzovali sa štyri prípady reakcií SCAR zo systému Eudravigilance a ďalšie 3 z literatúry. Výbor PRAC usúdil, že je možné, že ambroxol a bromhexín sú spojené so závažnými reakciami z precitlivenosti oneskoreného typu súvisiacimi s reakciami SCAR. Reakcie z precitlivenosti nie sú závislé od dávky a formy lieku a pre všetky lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín je preto prirodzené možné riziko vzniku reakcií z precitlivenosti vrátane reakcií SCAR. Výbor PRAC poznamenal, že expozícia pôvodným liekom na celom svete sa odhaduje na viac ako 50 miliónov paciento-rokov a v EÚ sa odhaduje v poslednom desaťročí na okolo 6,8 miliónov paciento-rokov. Výbor PRAC usúdil, že dôkazy o riziku reakcií SCAR súvisiacich s ambroxolom a bromhexínom nie sú dostatočné.

Mnohí pacienti s reakciami SCAR užívali v príslušnom časovom období pred nástupom nežiaducej udalosti rôzne mukolytické alebo sekretolytické lieky. Títo pacienti väčšinou užívajú niekoľko liekov súbežne a posúdiť príčinný vzťah je ťažké. Keďže reakcie SCAR sa niekedy začínajú symptómami podobnými chrípke, niektorí pacienti mohli začať užívať na zmiernenie týchto symptómov tiež ambroxol alebo bromhexín, hoci typické kožné reakcie sa objavujú neskôr a za podozrivý liek by sa mohol považovať ambroxol alebo bromhexín. Lieky, ktoré sa začali užívať menej ako 4 dni alebo viac ako 8 týždňov pred nástupom reakcie, pravdepodobne nie sú zodpovedné za túto reakciu. Mnoho reakcií na lieky sa nedá odlíšiť od prirodzene sa vyskytujúcich vyrážok alebo vyrážok vyvolaných infekciou a diagnóza je preto často stanovená nesprávne. Najdôležitejší faktor minimalizovania morbidita a mortality je však rýchle rozpoznanie závažných reakcií a včasné vysadenie lieku, ktorý reakciu zapríčinil.

Reakcie z precitlivenosti

Analýza informácií o bezpečnosti, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh zo systému Eudravigilance a z literatúry dokazuje, že lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín v rôznych indikáciách súvisia s hláseniami závažných okamžitých reakcií z precitlivenosti. Okrem toho, lieky obsahujúce ambroxol indikované na sekretolytickú terapiu a profylaxiu alebo liečbu syndrómu IRDS a PPC súvisia s reakciami z precitlivenosti s oneskoreným nástupom bez závažného poškodenia kože. Tieto nežiaduce reakcie sú však už uvedené v informáciách o lieku pre väčšinu liekov obsahujúcich ambroxol a bromhexín a analýza najčastejšie hlásených nežiaducich udalostí na základe databázy MeDRA (SMQ) týkajúcich sa precitlivenosti (hypersenzitivity) neidentifikovala žiadne nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti. Podľa týchto údajov sa usudzuje, že náchylnosť všetkých vekových skupín (pediatrických, dospelých a starších pacientov) na údajné nežiaduce účinky ambroxolu alebo bromhexínu súvisiace s precitlivenosťou je pravdepodobne podobná.

V rokoch 2012 až 2014 sa pozorovala zvýšená frekvencia hlásených prípadov anafylaktických reakcií súvisiacich s ambroxolom. Pokiaľ však ide o dátum týchto hlásení, zdá sa, že 40 z celkovo 119 hlásení pre pôvodný liek od prvého vydania povolenia na uvedenie na trh zaslal dvakrát držiteľovi povolenia na uvedenie na trh zdravotnícky orgán v Číne. Tento zvýšený počet hlásení nasledoval po zavedení nového nariadenia pre dohľad nad liekmi v Číne, čo mohlo ovplyvniť hlásenie nežiaducich reakcií a neodzrkadľuje novú výhradu týkajúcu sa bezpečnosti.

Otázky účinnosti

Klinické štúdie uskutočnené počas vývoja liekov obsahujúcich bromhexín a ambroxol v 50. až 80. rokoch 20. storočia boli výrazne menej štandardizované, ako by sa vyžadovalo v súčasnosti, a súčasné požiadavky týkajúce sa schválených parametrov, štatistických potvrdení alebo správnej klinickej praxe by nespĺňali úplne, pokiaľ ide o dobrú klinickú prax (GCP). Tieto štúdie predstavujú väčšinu dostupných dôkazov, najmä v indikáciách, ktoré boli schválené ako prvé (napr. sekretolytická indikácia). Okrem toho, všetky novšie štúdie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, posudzoval aj výbor PRAC. V štúdiách skúmajúcich respiračné stavy, najmä nezávažné stavy, ktoré odznejú bez liečby, sa často pozoruje výrazný placebo efekt. Definovanie príslušných klinických parametrov a meranie symptómov pri týchto stavoch je tiež náročné (Rubin, 2007). Pri skúmaní dostupných údajov o účinnosti liekov obsahujúcich ambroxol a bromhexín výbor PRAC vzal na vedomie všetky tieto aspekty. Uznáva sa, že väčšina indikácií je podporená starými štúdiami, ktoré majú obmedzenia a nedostatky. Niektoré skúšania nepreukázali významný rozdiel medzi ambroxolom alebo bromhexínom a placebom a ďalšie skúšanie preukázalo významný rozdiel len v niektorých skúmaných parametroch. Pre ambroxol a bromhexín však boli hlásené skromné, ale pozitívne výsledky. Uznáva sa, že klinické dôkazy zo štúdií, ktorých sa zúčastnili deti, sú slabšie, čo je zapríčinené ich heterogénnosťou a nižším počtom detí zaradených do štúdií. Tiež sa uznáva, že nedostatky a nejasnosti spojené so súborom údajov bránia vyvodu spoľahlivých záverov o účinnosti. Z týchto dôvodov štúdie uskutočnené po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh neposkytujú nové významné vedecké údaje o účinnosti týchto liekov.

Posúdenie prínosu a rizika

Pri posudzovaní údajov na podporu otázok bezpečnosti výbor PRAC dospel k názoru, že lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín súvisia s prípadovými hláseniami okamžitej a oneskorenej precitlivenosti vrátane reakcií z precitlivenosti, anafylaktických reakcií vrátane anafylaktického šoku, angioedému, pruritu, vyrážky a urtikárie. Výbor PRAC však poznamenal, že pozorovaný zvýšený výskyt hlásených prípadov anafylaktických reakcií súvisiacich s liekmi obsahujúcimi ambroxol je pravdepodobne artefakt vyplývajúci zo zavedenia nového nariadenia v rámci dohľadu nad liekmi v Číne a nepredstavuje novú výhradu týkajúcu sa bezpečnosti. Pokiaľ ide o oneskorené reakcie z precitlivenosti súvisiace s reakciami SCAR, niekoľko prípadov bolo posúdených ako prípady určite súvisiace s ambroxolom. Na základe hodnotenia individuálnych prípadových hlásení a vzhľadom na povahu týchto udalostí výbor PRAC dospel k názoru, že je odôvodnene možné, že všetky lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín súvisia so zvýšeným rizikom reakcií SCAR vrátane kombinovaných liekov. Keď sa však berie do úvahy odhadnutá expozícia, je celková miera hlásených prípadov veľmi nízka, pričom tieto prípady mohli byť zapríčinené mnohými inými faktormi. Dôkazy podporujúce toto riziko sú preto nedostatočné.

Výbor PRAC dospel k názoru, že možné riziko reakcií SCAR môžu primerane vyriešiť navrhnuté zmeny v informáciách o lieku, aby opatrovatelia a pacienti boli o riziku informovaní a aby mohli byť včas identifikované príznaky reakcií SCAR a aby sa v prípade ich výskytu liečba mohla zastaviť. Výbor PRAC tiež odporučil harmonizáciu výrazov súvisiacich s reakciami z precitlivenosti v informáciách o lieku. Prípady reakcií SCAR majú byť okrem toho podrobne analyzované v ďalších správach PSUR. Cyklus správ PSUR sa má následne skrátiť na 3 roky, aby tieto analýzy boli pravidelne skúmané.

Pokiaľ ide o účinnosť liekov obsahujúcich ambroxol a bromhexín, výbor PRAC dospel k záveru, že aj keď boli hlásené skromné pozitívne výsledky, dôkazy o účinnosti ambroxolu a bromhexínu majú niekoľko obmedzení a nedostatkov. To nie je neočakávané vzhľadom na bežné metodické problémy v tejto terapeuticko-nej oblasti a vzhľadom na normy a požiadavky pre dokazovanie v čase vývoja týchto liekov.

Vzhľadom na tieto obmedzenia a nedostatočné dôkazy týkajúce sa otázky bezpečnosti na základe údajov v rámci dohľadu nad liekmi výbor PRAC nemohol vyvodiť záver z dostupných dôkazov, že riziká prevažujú prínosy v iných indikáciách. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie dostupné údaje o pediatrickej populácii. Úroveň dôkazov neumožnila ďalšiu stratifikáciu podľa vekovej skupiny. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že dostupné dôkazy neodôvodňujú zavedenie ďalších vekovo špecifických obmedzení v informáciách o lieku.

Výbor PRAC diskutoval tiež o potrebe uskutočniť štúdie po uvedení na trh a dospel k záveru, že takéto štúdie pravdepodobne nevygenerujú nové spoľahlivé informácie na vyvodenie jednoznačnejších záverov. Mal by sa však zaviesť kratší cyklus správ PSUR na nepretržité pravidelné skúmanie údajov o pomere prínosu a rizika liekov, ktoré budú k dispozícii.

Výbor PRAC vzal na vedomie odporúčanie pediatrického výboru (PDCO), že použitie ambroxolu a bromhexínu v pediatrickej klinickej praxi v rámci EÚ sa výrazne líši. Na základe svojich klinických skúseností výbor PDCO dospel k názoru, že nie je potrebné používať tieto lieky v tejto indikácii u detí mladších ako 2 roky. Výbor PDCO dospel tiež k názoru, že tieto lieky už nie sú preferovanou liečebnou možnosťou v prípade IRDS.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že preskúmané údaje podporujú zmeny v informáciách o lieku a odzrkadľujú riziko závažných kožných nežiaducich reakcií a že ďalšie vekové obmedzenia, ktoré by odzrkadľovali výhrady týkajúce sa pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich ambroxol a bromhexín, nie sú odôvodnené na základe dostupných údajov.

Celkový záver a odôvodnenie zmeneného odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z údajov v rámci dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín,
- výbor PRAC preskúmal všetky údaje predložené na podporu bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich ambroxol a bromhexín vrátane predložených údajov od držiteľov povolenia na uvedenie na trh a názorov odborníkov,
- výbor PRAC usúdil, že je odôvodnene možné riziko reakcií SCAR súvisiacich s ambroxolom a bromhexínom,
- výbor PRAC usúdil, že ambroxol a bromhexín súvisia so zvýšeným rizikom reakcií z precitlivenosti,
- výbor PRAC dospel k názoru, že riziko reakcií SCAR sa má vyriešiť tak, že bude uvedené v informáciách o lieku spolu s upozornením, aby pacienti a opatrovatelia rozoznali príznaky reakcií SCAR a aby v prípade takýchto príznakov liečbu ihneď zastavili.
- Výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje nie sú dostatočné na odôvodnenie nových vekových obmedzení.

Výbor PRAC preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín uvedené v prílohe I, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k zmenenému odporúčaniu výboru PRAC.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín ostáva priaznivý s podmienkou uvedených podrobných zmien v informáciách o lieku.

2 – Zmenené stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Výbor PRAC preskúmal všetky predložené dostupné údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti liekov, aby posúdil možný vplyv nových identifikovaných výhrad týkajúcich sa bezpečnosti na stanovený pomer prínosu a rizika povolených liekov. Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie zmenené odporúčanie výboru PRAC, súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a dospela k názoru, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ambroxol a bromhexín sa majú zmeniť. Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC, že dostupné dôkazy neposkytujú dostatočné dôvody na preukázanie zmeny v stanovenom pomere prínosu a rizika s podmienkou uvedenia odporúčaných zmien v informáciách o lieku, v častiach 4.4 a 4.8, ktoré sú podrobne opísané v prílohe III. Právne záväzné sú len zmeny, ktoré boli prijaté a uvedené v stanovisku koordinačnej skupiny CMDh, a členské štáty ich musia zaviesť.