

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az ambroxol-tartalmú készítményekről szóló időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés munkamegosztási eljárásának 2012 januárjában indított értékelése, valamint az utánkövetési beadványokra és a jelzések értékelésére vonatkozó tevékenységek értékelése alapján a belga nemzeti illetékes hatóság (AFMPS) növekedést állapított meg a túlérzékenységi reakciók jelentésében a 2012–2014-es évek során; 6 év alatti gyermekeknél a bőrön jelentkező súlyos mellékhatásokról és az előny-kockázat értékelésről szóló jelentésekben arra a következtetésre jutottak, hogy míg nem volt eltérő biztonságossági profilra vonatkozó javallat, a hatékonyságra vonatkozóan ebben a korcsoportban nem állt rendelkezésre a szekretolitikus terápia terén elégséges bizonyíték, ami negatív előny-kockázat profilhoz vezetett. Mivel az ambroxol a brómhexin metabolitja, és a túlérzékenységi reakciók nem függnek a felszívódó allergén anyag adagjától, az FAMHP arra a véleményre jutott, hogy az ambroxol bármely igazolt kockázata a brómhexin-tartalmú készítményeknél is megtalálható ezekre a reakciókra vonatkozóan.

A fentiek fényében 2014. április 4-én az FAMHP tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget arról a döntéséről, hogy a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztési eljárást kezdeményez, hogy a PRAC ajánlását kérje arról, hogy ezeknek a készítményeknek az előny-kockázat profilja még pozitív-e a jóváhagyott javallatokban, és hogy az ambroxol- és brómhexin-tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC 2015. január 9-i ajánlásának megvizsgálása után a CMDh 2015. február 25-én többségi határozattal arra az álláspontra helyezkedett, hogy az érintett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. A CMDh álláspontja továbbításra került az Európai Bizottsághoz. A döntéshozatali folyamat során, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek állandó bizottságának ülésén, egyes tagállamok új, technikai jellegű kérdéseket vetettek fel, amelyekkel – véleményük szerint – a PRAC ajánlásában és a CMDh álláspontjában nem foglalkoztak megfelelőképpen. A fentiekre tekintettel a PRAC ajánlását és a CMDh álláspontját további megfontolásra visszautalták az Ügynökségnek.

Az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítményeket először 1978-ban, illetve 1963-ban törzskönyvezték európai uniós tagállamban, és jelenleg az Európai Unió minden tagállamában (valamint Norvégiában és Izlandon is) engedélyezve vannak. Az ambroxol jóváhagyott javallatai az originális készítmény vállalati törzsadatlapjában felsoroltak szerint a következők: szekretolitikus terápia, az újszülöttkori respirációs distressz szindróma (IRDS) megelőzése és kezelése, posztoperatív bronchopulmonális szövődmények (PPC) megelőzése és kezelése, valamint fájdalomcsillapítás akut torokfájás esetén. A brómhexin jóváhagyott javallatai az originális készítmény vállalati törzsadatlapjában felsoroltak szerint a következők: szekretolitikus terápia, a nyálkatermelés megváltoztatása vagy megszüntetése (akut és krónikus sinusitis), valamint Sjögren-szindróma. Nem minden javallat van engedélyezve minden EU-tagállamban. Ezenkívül az ambroxolt és a brómhexint egyes EU-tagállamokban engedélyezték a légúti megbetegedések indikációiban, fix dózisú kombinációkban különböző hatóanyagokkal. Ezek a készítmények az EU-tagállamokban ellenjavalltak a gyermekek különböző korosztályainál. Az ambroxolt és a brómhexint számos formában, szájon át, nazálisan, szájnyálkahártyán át, intravénásan vagy rektálisan történő alkalmazásra, különböző fantázianeveken forgalmazzák. Az ambroxol- és brómhexin-tartalmú gyógyszerek vény nélküli és vényköteles gyógyszerekként is kaphatók.

1 – A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Biztonságossági problémák

Bőrön jelentkező súlyos mellékhatások

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, az EudraVigilance adatbázisából és a szakirodalomból származó biztonságossági információk a feltételezett, bőrön jelentkező súlyos mellékhatások összesen körülbelül 300 esettanulmányát tartalmazzák. Az EudraVigilance adatbázisából származó, bőrön jelentkező súlyos mellékhatások négy esetét, valamint a szakirodalomból származó másik hármat az ambroxollal kapcsolatosnak értékelték. A PRAC arra a véleményre jutott, hogy ésszerűen feltételezhető annak lehetősége, hogy az ambroxolhoz és a brómhexinhez bőrön jelentkező súlyos mellékhatásokkal járó súlyos, késleltetett típusú túlérzékenységi reakciók társulnak. A túlérzékenységi reakciók dózistól és gyógyszerformától függetlenek, ezért kialakulásuk lehetséges kockázata, beleértve a bőrön jelentkező súlyos mellékhatásokat is, minden ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmény velejárója. A PRAC megállapította, hogy egyedül az originális készítmények világszerte becsült expozíciója 50 millió betegév felett van, az utóbbi évtizedben az EU-ban pedig körülbelül 6,8 millió betegévet tesz ki. A PRAC arra a véleményre jutott, hogy az ambroxolhoz és brómhexinhez társuló, bőrön jelentkező súlyos mellékhatások kockázatára vonatkozó bizonyíték gyenge.

Sok, a bőrön jelentkező súlyos mellékhatásoktól szenvedő beteg különböző nyákdólvány vagy szekretolitikus szereket kap a szövődménye fellépése előtti érintett időszakban. Ezek a betegek az esetek többségében több gyógyszert kapnak egyidejűleg, ami megnehezíti az ok-okozati összefüggések feltárását. Mivel a bőrön jelentkező súlyos mellékhatások néha influenzaszerű tünetekkel indulnak, egyes betegek ezeknek a tüneteknek az enyhítésére elkezdhetnek ambroxolt vagy brómhexint is szedni, míg a tipikus bőrreakciók később jelennek meg, és az ambroxol és a brómhexin lehet az ezek miatt meggyanúsított szer. Az említett gyógyszerek közül azok, amelyeknek a szedése kevesebb mint 4 nappal vagy több mint 8 héttel a reakció fellépése előtt kezdődött, aligha tehetősek felelőssé. Több gyógyszer-mellékhatás nem különböztethető meg a természetesen fellépő vagy fertőzés által kiváltott bőrkiütésektől, így gyakori a téves diagnózis. Mindamellet a súlyos mellékhatások azonnali felismerése és az azokat előidéző szer korai visszavonása a morbiditás és mortalitás minimalizálásának legfontosabb tényezője.

Túlérzékenységi reakciók

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, az EudraVigilance adatbázisából és a szakirodalomból származó biztonságossági információk elemzése azt mutatja, hogy az ambroxol és brómhexin készítmények különböző indikációikban összefüggésbe hozhatók súlyos, azonnali túlérzékenységi reakciókról szóló jelentésekkel. Ezenkívül a szekretolitikus terápiára, valamint az újszülöttkori respirációs distressz szindróma és a posztoperatív bronchopulmonális szövődmények megelőzésére és kezelésére javallt ambroxol készítményeket összefüggésbe hozták súlyos bőrsérülések nélküli, késleltetett fellépésű túlérzékenységi reakciókkal is. Ezek a szövődmények azonban a legtöbb ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmény terméktájékoztatójában már szerepelnek, és az SMQ Hypersensitivity által kiválasztott, leggyakrabban jelentett szövődmények elemzése nem állapított meg új biztonságossági aggályokat. Ezen adatok alapján úgy vélik, hogy az ambroxolnak és a brómhexinnek a túlérzékenységgel kapcsolatos vélelmezett nemkívánatos hatásaival szemben az összes korcsoport (gyermekek, felnőttek és idősek) érzékenysége valószínűleg hasonló.

A 2012–2014 közötti időszakban az ambroxolhoz kapcsolódó anafilaxiás reakciók jelentési gyakoriságában növekedést figyeltek meg. A jelentések dátumának vizsgálatakor azonban az originális készítmény esetében az első forgalomba hozatali engedély óta készült összesen 119 jelentésből 40-ről kiderült, hogy a kínai egészségügyi hatóság két alkalommal küldte el azokat az ezen készítmények

originális készítménye forgalomba hozatali engedélye jogosultjának. Ez a növekedés a jelentésben egy olyan, új farmakovigilanciai szabályozás bevezetését követte Kínában, amely hatással lehetett a szövődmények bejelentésére, és nem tükröz új biztonságossági aggályt.

A hatásossággal kapcsolatos problémák

A brómhexin- és ambroxol-tartalmú készítmények 1950-es és 1980-as évek között végzett fejlesztése során végzett klinikai vizsgálatok sokkal kevésbé voltak standardizáltak, mint amennyire arra ma szükség lenne, és nem felelnek meg teljesen a mai kor követelményeinek a validált végpontok, a statisztikai megerősítés és a helyes klinikai gyakorlat tekintetében. Ezek teszik ki a rendelkezésre álló bizonyítékok többségét, különösen azokban a javallatokban, amelyeket elsőként engedélyeztek (pl. a szekretolitikus alkalmazásra vonatkozó javallat). Ezenkívül a PRAC minden, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által nemrégiben benyújtott vizsgálatot is figyelembe vett. A légzőszervi betegségeket tanulmányozó vizsgálatokban gyakran nagy placebo hatást tapasztalnak, különösen a nem súlyos, kezelés nélkül megszűnő betegségek esetében. Ezenkívül a releváns klinikai végpontok meghatározása és a tünetek mérése ezekben a betegségekben kihívást jelent (Rubin, 2007.). A PRAC mindezeket figyelembe vette az ambroxol- és brómhexin-tartalmú gyógyszerek hatékonyságára vonatkozóan rendelkezésre álló összes adat felülvizsgálata során. Elismerték, hogy a legtöbb javallatot régi, korlátozásokat és hiányosságokat mutató vizsgálatok támasztják alá. Egyes vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget az ambroxol vagy a brómhexin és a placebo között, mások viszont csak néhány vizsgált végpontban mutattak szignifikáns eltérést. Ugyanakkor az ambroxol és a brómhexin esetében szerény, de pozitív eredményeket jelentettek. Elismerték, hogy a gyermekeknél végzett vizsgálatokból származó klinikai bizonyíték a gyermekek heterogenitása és a vizsgálatokba bevont gyermekek alacsonyabb száma miatt gyenge. Azt is elismerték, hogy az adatokkal kapcsolatos korlátozások és bizonytalanságok azt is akadályozzák, hogy a hatásosságra vonatkozóan meggyőző következtetéseket lehessen levonni. Ezen okokból a kezdeti forgalomba hozatali engedély kiadását követően végzett vizsgálatok nem nyújtanak a készítmények hatásosságára vonatkozóan jelentős, új adatokat.

Előny-kockázat értékelés

A biztonságossági kérdések támogatására szolgáló adatok figyelembe vételét illetően a PRAC azon a véleményen volt, hogy az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmények összefüggésben állnak az azonnali és késleltetett túlérzékenységre (ideértve a túlérzékenységi reakciókat), az anafilaxiás reakciókra (ideértve az anafilaxiás sokkot), az angioödémára, a viszketésre, a bőrkiütésre és a csalánkiütésre vonatkozó esettanulmányokkal. A PRAC azonban megállapította, hogy az ambroxol-tartalmú készítmények esetében az anafilaxiás reakciók jelentésében megfigyelt növekedés valószínűleg az új farmakovigilanciai szabályozás Kínában történt bevezetésének eredménye, és nem minősül új biztonságossági aggálynak. A bőrön jelentkező súlyos mellékhatásokhoz társuló késleltetett túlérzékenységi reakciókat tekintve néhány esetet az ambroxollal biztosan kapcsolatosnak értékelték. Az egyedi esettanulmányok értékelése alapján, ezen események természetét figyelembe véve a PRAC azon a véleményen volt, hogy ésszerűen feltételezhető annak lehetősége, hogy az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmények összefüggésben állnak a bőrön jelentkező súlyos mellékhatások megnövekedett kockázatával, ideértve a kombinációs készítményeket is. Az általános jelentési arány azonban igen alacsony, ha figyelembe veszik a becsült expozíciót, és sok zavaró tényező van jelen ezekben az esetekben, ezért az ezen kockázatot alátámasztó bizonyítékok gyengék.

A PRAC azon a véleményen volt, hogy a bőrön jelentkező súlyos mellékhatások lehetséges kockázata megfelelően kezelhető a terméktájékoztató javasolt módosításaival, amelyek által tájékoztatják a kockázatról a gondozókat és a betegeket, és lehetővé teszik a bőrön jelentkező súlyos mellékhatások jeleinek korai felismerését, és a kezelés azonnali felfüggesztését ezek megjelenése esetén. Ezenkívül a PRAC javasolta a túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos szakkifejezések harmonizálását a

terméktájékoztatóban. A bőrön jelentkező súlyos mellékhatások eseteit továbbá részletesen elemezni kell a jövőbeni időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben. Ennek megfelelően az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés ciklusát 3 éves ciklusra kell lerövidíteni ezen elemzések rendszeres felülvizsgálata érdekében.

Ami az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmények hatékonyságát illeti, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy bár szerény pozitív eredményeket jelentettek, az ambroxol és a brómhexin hatásosságának bizonyítéka számos korlátozástól és hiányosságtól szenved. Ez nem váratlan, figyelembe véve a jelen terápiás területtel együtt járó módszertani kihívásokat, valamint a bizonyítási normákat és követelményeket abban az időben, amikor ezeknek a készítményeknek a fejlesztésére először sor került.

Ezeknek a korlátozásoknak a figyelembevételével, valamint a farmakovigilanciai adatokból eredő biztonságossági kérdések gyenge bizonyítéka miatt a PRAC a rendelkezésre álló bizonyítékokból nem tudta azt a következtetést levonni, hogy a kockázatok a különböző javallatokban meghaladják az előnyöket. A PRAC megvizsgálta a gyermekeknél rendelkezésre álló adatokat is. A bizonyítékok szintje nem teszi lehetővé a korcsoportonkénti további stratifikációt. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok nem igazolják további korszpecifikus megszorítások beillesztését a terméktájékoztatóba.

Ezenkívül a PRAC megvitatta az engedélyezést követő vizsgálatok szükségességét, és azt a következtetést vonta le, hogy az ilyen vizsgálatok valószínűleg nem eredményeznének határozottabb következtetéseket lehetővé tévő új, meggyőző információkat. Rövidebb időszakos gyógyszerbiztonsági jelentési (PSUR) ciklust kell azonban bevezetni, hogy folytatni lehessen azoknak az adatoknak a rendszeres felülvizsgálatát, amelyek a készítmények előny-kockázat profiljára vonatkozóan elérhetővé válnak.

A PRAC figyelembe vette a gyermekgyógyászati bizottság (PDCO) útmutatását, miszerint az ambroxol és a brómhexin alkalmazása szignifikánsan változik a gyermekgyógyászati klinikai gyakorlatban az EU területén. Klinikai tapasztalata alapján a gyermekgyógyászati bizottságnak az volt a véleménye, hogy 2 év alatti gyermekeknél nincs szükség ezeknek a készítményeknek az alkalmazására ebben az indikációban. A gyermekgyógyászati bizottságnak az is az álláspontja volt, hogy ezek a készítmények már nem számítanak az újszülöttkori respirációs distressz szindróma elsődleges kezelési lehetőségének.

A fentiek figyelembevételével a PRAC megállapította, hogy a felülvizsgált adatok alátámasztják a terméktájékoztató arra irányuló módosításait, hogy az tükrözze a bőrön jelentkező súlyos mellékhatások kockázatát, és azt, hogy az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmények előny-kockázat profiljával kapcsolatos aggályok kifejezésére vonatkozó további életkori korlátozások a rendelkezésre álló adatok alapján nem igazoltak.

Átfogó következtetés és a felülvizsgált PRAC ajánlás indoklásai

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC felülvizsgálta az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmények biztonságosságának és hatásosságának alátámasztására rendelkezésre bocsátott adatok összességét, beleértve a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak beadványait és a szakértők által beadott anyagokat.

- A PRAC arra a véleményre jutott, hogy ésszerűen feltételezhető a lehetősége az ambroxolhoz és brómhexinhez társuló, bőrön jelentkező súlyos mellékhatások kockázatának.
- A PRAC arra a véleményre jutott, hogy az ambroxol és a brómhexin összefüggésben áll a túlérzékenységi reakciók megnövekedett kockázatával.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy a bőrön jelentkező súlyos mellékhatások kockázatát annak a terméktájékoztatóba való belefoglalásával kell kezelni, figyelmeztetés kíséretében, hogy a betegek és a gondozók felismerjék a bőrön jelentkező súlyos mellékhatások jeleit, és azonnal felfüggesztik a kezelést ezeknek a jeleknek a megjelenése esetén.
- A PRAC arra a véleményre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok nem elégségesek az új életkori korlátozások igazolására.

Ezért a PRAC az I. mellékletben meghatározott minden ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmény esetében javasolja a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását, amelyekhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

Így a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató fent részletezett módosításai mellett.

2 – A CMDh felülvizsgált álláspontja

A PRAC a készítmények biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó minden rendelkezésre álló, benyújtott adatot áttekintett az új azonosított biztonságossági aggályok az engedélyezett készítmények megállapított előny-kockázat profiljára gyakorolt potenciális hatásának értékelésére. A felülvizsgált PRAC ajánlás áttekintését követően a CMDh egyetért a PRAC általános tudományos következtetéseivel, és arra az álláspontra helyezkedett, hogy az ambroxol- és brómhexin-tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. A CMDh megvizsgálta a PRAC ajánlását, miszerint a rendelkezésre álló bizonyítékok nem jelentenek elegendő indokot a megállapított előny-kockázat profil módosításának igazolására, feltéve, hogy a terméktájékoztató 4.4 és 4.8 pontjainak a III. mellékletben leírtak szerinti javasolt módosításai megvalósulnak. Kizárólag a CMDh álláspontjában elfogadott és abban foglalt fenti módosítások tekinthetők jogilag kötelezőnek, és a tagállamoknak ezeket kell végrehajtaniuk.