

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Na sequência da avaliação de um procedimento de partilha do trabalho do RPS sobre os medicamentos contendo ambroxol iniciada em janeiro de 2012 e das informações de seguimento, bem como de atividades de deteção de sinais, a autoridade nacional competente da Bélgica (FAMHP) identificou um aumento de notificações de reações de hipersensibilidade entre 2012 e 2014, relatos de reações cutâneas adversas graves (RCAG) e uma avaliação do risco-benefício em crianças com idade inferior a seis anos concluiu que, embora não houvesse qualquer indicação de um perfil de segurança diferente, era insuficiente a evidência de eficácia disponível relativamente à terapêutica secretolítica nesta faixa etária, o que levava a uma relação risco-benefício negativa. Na medida em que o ambroxol é um metabolito da bromexina e as reações de hipersensibilidade não dependem da dose da substância alergénica absorvida, a FAMHP considerou que qualquer risco confirmado com o ambroxol poderia também ser encontrado em medicamentos contendo bromexina relativamente a essas reações.

À luz das informações acima mencionadas, em 4 de abril de 2014, a FAMHP informou a Agência Europeia de Medicamentos da sua decisão de notificar um procedimento de consulta para solicitar a recomendação do PRAC, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre se a relação risco-benefício destes medicamentos se mantinha positiva nas indicações aprovadas e sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Em 25 de fevereiro de 2015, o CMDh, tendo em consideração a recomendação do PRAC, de 9 de janeiro de 2015, chegou, por maioria, à conclusão de que as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos em causa deveriam ser alteradas. A posição do CMDh foi reencaminhada para a Comissão Europeia. Durante o processo de tomada de decisão, numa reunião do Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano, alguns Estados-Membros levantaram novas questões de natureza técnica que consideravam não ter sido suficientemente abordadas na recomendação do PRAC e na posição do CMDh. Assim sendo, a recomendação do PRAC e a posição do CMDh foram reenviadas à Agência para reapreciação.

Os medicamentos contendo ambroxol e bromexina foram registados pela primeira vez num Estado-Membro da União Europeia (UE) em 1978 e 1963, respetivamente, e estão atualmente autorizados em todos os Estados-Membros da UE (bem como na Noruega e na Islândia), exceto no Reino Unido. As indicações aprovadas para o ambroxol, conforme listadas no Documento de Dados Internos de Referência Global da Empresa do medicamento originador, são as seguintes: terapêutica secretolítica, profilaxia e tratamento da doença das membranas hialinas (IRDS), profilaxia e tratamento das complicações broncopulmonares no pós-operatório (CPP) e alívio da dor na inflamação aguda da garganta. As indicações aprovadas para a bromexina, conforme listadas no Documento de Dados Internos de Referência Global da Empresa do medicamento originador, são as seguintes: terapêutica secretolítica, alteração na produção ou eliminação de muco (sinusite aguda e crónica) e síndrome de Sjögren. Nem todas as indicações estão aprovadas em todos os Estados-Membros da UE. Além disso, o ambroxol e a bromexina foram aprovados em alguns Estados-Membros da UE para indicações de doenças das vias aéreas em associações de dose fixa com várias substâncias ativas. Estes medicamentos são contraindicados em diferentes subgrupos da população pediátrica nos Estados-Membros da UE. O ambroxol e a bromexina são comercializados em várias formulações para administração oral, nasal, bucal, intravenosa ou retal sob vários nomes de fantasia. Os medicamentos contendo ambroxol e bromexina estão disponíveis como medicamentos de venda livre ou medicamentos sujeitos a receita médica.

1 – Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Questões de segurança

RCAG

A informação de segurança apresentada pelos titulares das AIM, a partir da EudraVigilance e da literatura, inclui um total de cerca de 300 notificações de casos de suspeita de RCAG, muitas das quais com possíveis fatores de confusão. Quatro casos de RCAG retirados da EudraVigilance e outros três da literatura foram considerados relacionados com o ambroxol. O PRAC considerou que havia uma possibilidade razoável de o ambroxol e a bromexina estarem associados a reações graves de hipersensibilidade retardada associadas às RCAG. As reações de hipersensibilidade são independentes da dose e da formulação. Por conseguinte, o possível risco de desenvolvimento de reações de hipersensibilidade, incluindo as RCAG, é inerente a todos os medicamentos contendo ambroxol e bromexina. O PRAC observou que a exposição mundial estimada só dos medicamentos originadores é superior a 50 milhões de doentes/ano e, na UE, ao longo da última década, é de cerca de 6,8 milhões de doentes/ano. O PRAC considerou que a evidência do risco de RCAG associadas ao ambroxol e à bromexina é fraca.

Muitos doentes com RCAG são tratados com vários agentes mucolíticos ou secretolíticos no importante período de tempo que antecede o início do respetivo acontecimento adverso. Na maioria das vezes, estes doentes recebem diversos fármacos concomitantemente, tornando difícil a avaliação da causalidade. Como, por vezes, as RCAG surgem com sintomas de tipo gripal, alguns doentes podem também começar a tomar ambroxol ou bromexina para aliviar esses sintomas, ao passo que as reações cutâneas típicas surgem mais tarde, o que faz com que o ambroxol ou a bromexina possam ser considerados medicamentos suspeitos. De notar que é improvável que os fármacos iniciados menos de quatro dias ou mais do que oito semanas antes do início da reação sejam responsáveis. Muitas reações medicamentosas não podem ser distinguidas das erupções de ocorrência natural ou induzidas por infeção, sendo, como tal, comum um diagnóstico incorreto. No entanto, o reconhecimento imediato das reações graves e a retirada precoce do agente causador são os fatores mais importantes para a minimização da morbidade e da mortalidade.

Reações de hipersensibilidade

A análise das informações de segurança apresentadas pelos titulares das AIM, a partir da EudraVigilance e da literatura, demonstra que as formulações de ambroxol e bromexina, nas suas diferentes indicações, foram associadas a notificações de reações de hipersensibilidade graves e imediatas. Além disso, as formulações de ambroxol indicadas na terapêutica secretolítica e na profilaxia ou tratamento da IRDS e das CPP foram associadas a reações de hipersensibilidade de início retardado sem lesão grave da pele. No entanto, estas reações adversas já estão listadas na informação do medicamento da maioria dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina e a análise dos acontecimentos adversos notificados com mais frequência selecionados pelo SMQ relativo à hipersensibilidade (em sentido amplo) não identificou novas preocupações de segurança. Com base nestes dados, considera-se que é provável que a suscetibilidade de todas as faixas etárias (crianças, adultos e idosos) a efeitos indesejáveis do ambroxol ou da bromexina supostamente relacionados com a hipersensibilidade seja semelhante.

Observou-se um aumento da frequência da notificação de reações anafiláticas entre 2012 e 2014 ligadas ao ambroxol. No entanto, ao analisar a data das notificações, 40 notificações, de um total de 119 para o medicamento originador desde a primeira Autorização de Introdução no Mercado, parecem ter sido enviadas em dois lotes pela autoridade de saúde chinesa para o titular da AIM dos medicamentos originadores. Este aumento no número de notificações ocorre no seguimento da

implementação de um novo regulamento de farmacovigilância na China que poderá ter influenciado a notificação de reações adversas, não refletindo uma nova preocupação de segurança.

Questões de eficácia

Os estudos clínicos realizados durante o desenvolvimento dos medicamentos contendo bromexina e ambroxol entre a década de 1950 e 1980 eram consideravelmente menos padronizados do que seria necessário hoje em dia, além de não cumprirem completamente as exigências contemporâneas em matéria de parâmetros de avaliação final validados, confirmação estatística ou Boas Práticas Clínicas (BPC). Estes estudos constituem a maioria das evidências disponíveis, especialmente nas primeiras indicações que foram aprovadas (por exemplo, indicação secretolítica). O PRAC teve ainda em consideração todos os estudos realizados mais recentemente enviados pelos titulares das AIM. Muitas vezes, observa-se um grande efeito de placebo em estudos que investigam as patologias respiratórias, sobretudo não graves e autolimitadas. Além disso, a definição dos parâmetros de avaliação final clínicos relevantes e a medição de sintomas nestas patologias constituem verdadeiros desafios (Rubin, 2007). O PRAC considerou todos estes elementos na sua revisão dos dados disponíveis sobre a eficácia dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina. Reconhece-se que a maioria das indicações é apoiada por estudos antigos, que apresentam limitações e deficiências. Alguns ensaios não conseguiram demonstrar uma diferença significativa entre o ambroxol ou a bromexina e o placebo, ao passo que outros demonstraram apenas uma diferença significativa em alguns dos parâmetros de avaliação final estudados. Não obstante, registaram-se resultados modestos mas positivos para o ambroxol e a bromexina. Reconhece-se que a evidência clínica decorrente de estudos em crianças é fraca devido à sua heterogeneidade e ao número inferior de crianças incluídas. Reconhece-se ainda que as limitações e incertezas associadas ao conjunto de dados dificultam a capacidade para tirar conclusões sólidas acerca da eficácia. Por estes motivos, os estudos realizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial não fornecem novos dados científicos significativos relativamente à eficácia dos medicamentos.

Avaliação risco-benefício

Ao avaliar os dados que sustentam as questões de segurança, o PRAC considerou que os medicamentos contendo ambroxol e bromexina estão associados a notificações de casos de hipersensibilidade imediata e retardada, incluindo reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas (incluindo choque anafilático), angioedema, prurido, erupção cutânea e urticária. Contudo, o PRAC constatou que o aumento observado na notificação de reações anafiláticas com medicamentos contendo ambroxol era provavelmente circunstancial, resultante da implementação de um novo regulamento de farmacovigilância na China, não constituindo uma nova preocupação de segurança. Relativamente às reações de hipersensibilidade retardada associadas às RCAG, alguns casos foram considerados como estando seguramente relacionados com o ambroxol. Com base na avaliação das notificações de casos individuais, tendo em conta a natureza destes acontecimentos, o PRAC considerou que existe uma possibilidade razoável de que todos os medicamentos contendo ambroxol e bromexina estejam associados a um risco aumentado de RCAG, incluindo medicamentos de associação. No entanto, a taxa de notificação global é muito baixa quando se considera a exposição estimada e muitos fatores de confusão estão presentes nestes casos. Por conseguinte, a evidência que sustenta este risco é fraca.

O PRAC considerou que o possível risco de RCAG pode ser abordado de forma adequada pelas alterações propostas na IM no sentido de informar os prestadores de cuidados e os doentes do risco e permitir a identificação precoce de sinais de RCAG, bem como a suspensão imediata do tratamento caso estas ocorram. Além disso, o PRAC recomendou a harmonização dos termos relacionados com as reações de hipersensibilidade na informação do medicamento. Adicionalmente, os casos de RCAG

devem ser analisados de forma detalhada em futuros RPS. Consequentemente, o ciclo de RPS deve ser encurtado para um ciclo trienal, para assegurar uma revisão periódica destas análises.

Em relação à eficácia dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina, o PRAC concluiu que, embora se tenham registado resultados positivos modestos, a evidência da eficácia do ambroxol e da bromexina padecia de uma série de limitações e deficiências. Tal não é inesperado, considerando os desafios metodológicos inerentes a esta área terapêutica e as normas e requisitos de evidência na altura em que estes medicamentos foram desenvolvidos pela primeira vez.

Tendo em conta estas limitações, juntamente com a fraca evidência de uma questão de segurança decorrente dos dados de farmacovigilância, o PRAC não conseguiu chegar a qualquer conclusão, a partir da evidência disponível, de que os riscos eram superiores aos benefícios nas diferentes indicações. O PRAC também considerou os dados disponíveis na população pediátrica. O nível de evidência não permitiu a estratificação adicional por faixa etária. Por conseguinte, o PRAC concluiu que a evidência disponível não justificava a introdução de restrições etárias adicionais na informação do medicamento.

Além disso, o PRAC debateu a necessidade de realizar estudos pós-autorização, tendo concluído que esses estudos provavelmente não iriam produzir novas informações sólidas que permitissem chegar a conclusões mais concretas. Contudo, deverá ser introduzido um ciclo de RPS mais curto para continuar a assegurar uma revisão periódica dos dados que ficam disponíveis quanto à relação risco-benefício dos medicamentos.

O PRAC considerou o parecer do Comité Pediátrico (PDCO) de que o uso de ambroxol e de bromexina varia significativamente na prática clínica pediátrica em toda a UE. Com base na sua experiência clínica, o PDCO considerou que não existe necessidade do uso destes medicamentos nesta indicação em crianças com idade inferior a dois anos. O PDCO considerou também que estes medicamentos deixaram de ser a opção de tratamento preferencial na IRDS.

Tomando em consideração o previamente exposto, o PRAC concluiu que os dados revistos apoiavam alterações da informação do medicamento que refletissem o risco de reações cutâneas adversas graves e que não se justificam restrições etárias adicionais destinadas a refletir as preocupações sobre a relação risco-benefício dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina, com base nos dados disponíveis.

Conclusão global e fundamentos para a recomendação revista do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos contendo ambroxol e bromexina.
- O PRAC reviu a totalidade dos dados apresentados que sustentam a segurança e eficácia dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina, incluindo informações prestadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado e contributos de peritos.
- O PRAC considerou que existe uma possibilidade razoável de um risco de RCAG associadas ao ambroxol e à bromexina.
- O PRAC considerou que o ambroxol e a bromexina estão associados a um risco aumentado de reações de hipersensibilidade.

- O PRAC considerou que o risco de RCAG deve ser abordado através da inclusão de uma referência na informação do medicamento, acompanhada de uma advertência para que os doentes e os prestadores de cuidados reconheçam os pródromos das RCAG e suspendam imediatamente o tratamento em caso de tais sinais.
- O PRAC considerou que os dados disponíveis eram insuficientes para justificar novas restrições etárias.

Por conseguinte, o PRAC recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos contendo ambroxol e bromexina identificados no Anexo I e para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação revista do PRAC.

Como tal, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina permanece favorável, sujeita às alterações acima detalhadas da informação do medicamento.

2 – Posição revista do CMDh

Todos os dados disponíveis apresentados, relacionados com a segurança e a eficácia dos medicamentos, foram revistos pelo PRAC para avaliar o potencial impacto das novas preocupações de segurança identificadas na relação risco-benefício estabelecida dos medicamentos autorizados. O CMDh, tendo considerado a recomendação revista do PRAC, concorda com a globalidade das conclusões científicas do PRAC e concluiu que as Autorizações de Introdução no Mercado relativas aos medicamentos contendo ambroxol e bromexina devem ser alteradas. O CMDh considerou a recomendação do PRAC de que a evidência disponível não fornecia fundamentos suficientes para demonstrar uma alteração da relação risco-benefício estabelecida, sob reserva da implementação das alterações recomendadas às secções 4.4 e 4.8 da informação do produto, detalhadas no Anexo III. Apenas estas alterações, adotadas e incluídas na posição do CMDh, são juridicamente vinculativas e devem ser implementadas pelos Estados-Membros.