

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În urma evaluării din cadrul unei proceduri de repartizare a sarcinilor referitoare la RPAS pentru medicamentele care conțin ambroxol, inițiată în ianuarie 2012, și a propunerilor rezultate din monitorizarea ulterioară, precum și a activităților de detectare a semnalelor, autoritatea națională competentă belgiană (AFMPS) a identificat creșterea numărului de raportări privind reacții de hipersensibilitate, în cursul anilor 2012-2014 și raportări privind reacții adverse cutanate severe (RACS), iar o evaluare a raportului beneficiu-risc la copiii cu vârsta sub 6 ani a concluzionat că, deși nu există nicio indicație privind modificarea profilului de siguranță, dovezile disponibile privind eficacitatea în terapia secretolitică la această grupă de vârstă sunt insuficiente, ceea ce duce la un raport beneficiu-risc negativ. Întrucât ambroxolul este un metabolit al bromhexinei, iar reacțiile de hipersensibilitate nu sunt dependente de doza de substanță alergenă absorbită, AFMPS a considerat că orice risc cu privire la aceste reacții, confirmat în asociere cu ambroxolul, ar putea fi identificat și la medicamentele care conțin bromhexină.

Având în vedere cele de mai sus, la 4 aprilie 2014 AFMPS a informat Agenția Europeană pentru Medicamente referitor la decizia sa de a depune o procedură de sesizare și de a solicita PRAC, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, să emită o recomandare prin care să indice dacă raportul beneficiu-risc pentru respectivele medicamente este în continuare pozitiv în indicațiile aprobate și dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

La 25 februarie 2015, în urma analizării recomandării PRAC din data de 9 ianuarie 2015, CMD(h) a căzut de acord, cu majoritate de voturi, că autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele în cauză trebuie modificate. Opinia CMD(h) a fost transmisă Comisiei Europene. În cursul procesului de decizie, în cadrul unei ședințe a Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), unele state membre au adresat noi întrebări de natură tehnică care, în opinia acestora, nu au fost suficient luate în considerare în recomandarea PRAC și în opinia CMD(h). Având în vedere acest lucru, recomandarea PRAC și opinia CMD(h) au fost retrimise Agenției pentru analiză ulterioară.

Medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină au fost înregistrate prima dată într-un stat membru al Uniunii Europene (UE) în 1978 și, respectiv, în 1963, iar în prezent sunt autorizate în toate statele membre ale UE (precum și în Norvegia și Islanda), cu excepția Regatului Unit. Indicațiile autorizate pentru ambroxol, astfel cum sunt enumerate în fișa tehnică de bază a companiei pentru produsul original, sunt terapia secretolitică, profilaxia și tratamentul sindromului de detresă respiratorie acută la nou-născut (SDRA), profilaxia și tratamentul complicațiilor bronhopulmonare postoperatorii (PPC) și ameliorarea durerii în faringita acută. Indicațiile autorizate pentru bromhexină, astfel cum sunt enumerate în fișa tehnică de bază a companiei pentru produsul original, sunt terapia secretolitică, modificarea secreției sau eliminării mucusului (sinuzite acute și cronice) și sindromul Sjögren. Nu toate indicațiile sunt autorizate în toate statele membre ale UE. În plus, ambroxolul și bromhexina au fost autorizate în unele state membre ale UE în indicații ale bolilor căilor respiratorii în combinații în doze fixe cu diferite substanțe active. Aceste produse sunt contraindicate la diferite subgrupe de copii și adolescenți din statele membre ale UE. Ambroxolul și bromhexina sunt comercializate în mai multe forme farmaceutice pentru administrare orală, nazală, prin mucoasa bucală, intravenoasă sau rectală, sub diferite denumiri inventate. Medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină sunt disponibile atât fără rețetă, cât și ca medicamente eliberate numai pe bază de rețetă.

1 – Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Aspecte privind siguranța

RACS

Informațiile privind siguranța prezentate de titularii autorizațiilor de punere pe piață, din Eudravigilance și din literatura de specialitate, cuprind în total aproximativ 300 de raportări de cazuri de RACS suspectate, multe dintre acestea conținând posibili factori de confuzie. Pentru patru cazuri de RACS extrase din Eudravigilance și alte trei din literatura de specialitate s-a stabilit că au fost asociate cu ambroxolul. PRAC a considerat că există o posibilitate rezonabilă ca ambroxolul și bromhexina să fie asociate cu reacții de hipersensibilitate grave, de tip întârziat, asociate cu RACS. Reacțiile de hipersensibilitate sunt independente de doză și de formulare; prin urmare, riscul posibil de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv a RACS, este inherent pentru toate medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină. PRAC a remarcat că, numai la produsele originale, expunerea a fost estimată la nivel mondial la peste 50 milioane de pacienți/an, iar în UE, în ultimii zece ani, la aproximativ 6,8 milioane pacienți/an. PRAC a considerat că dovezile privind riscul de RACS asociate cu ambroxolul și bromhexina sunt insuficiente.

Multora dintre pacienții cu RACS li se administrează diverși agenți mucolitici sau secretolitici în perioada relevantă anterioară debutului evenimentului advers. Cel mai adesea, acestor pacienți li se administrează mai multe medicamente concomitent, iar evaluarea cauzalității este dificil de realizat. Întrucât RACS debutează uneori cu simptome asemănătoare gripei, este posibil ca, pentru a diminua aceste simptome, unii pacienți să înceapă să ia, de asemenea, ambroxol sau bromhexină și, având în vedere faptul că reacțiile cutanate tipice apar ulterior, ambroxolul sau bromhexina ar putea fi considerate ca medicamente suspecte. Trebuie remarcat faptul că este puțin probabil ca medicamentele luate cu mai puțin de 4 zile sau cu mai mult de 8 săptămâni înainte de debutul reacției să fie responsabile pentru aceasta. Multe reacții la medicament nu pot fi deosebite de erupțiile care apar în mod natural sau care sunt cauzate de infecții, diagnosticarea eronată fiind astfel frecventă. Cu toate acestea, recunoașterea rapidă a reacțiilor severe și întreruperea timpurie a agentului cauzator reprezintă cel mai important factor de reducere la minimum a morbidității și mortalității.

Reacții de hipersensibilitate

Analiza informațiilor privind siguranța prezentate de titularul autorizației de punere pe piață, din Eudravigilance și din literatura de specialitate, demonstrează că medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină, în diferitele indicații ale acestora, au fost asociate cu raportări de reacții severe de hipersensibilitate imediată. În plus, medicamentele care conțin ambroxol, indicate în terapia secretolitică și în profilaxia sau tratamentul SDRA și PPC au fost asociate cu reacții de hipersensibilitate cu debut întârziat, fără leziuni cutanate severe. Totuși, aceste reacții adverse sunt deja enumerate în informațiile referitoare la produs ale celor mai multe medicamente care conțin ambroxol și bromhexină, iar analiza celor mai frecvent raportate evenimente adverse selectate în ISM (Interogare standardizată MedDRA) „hipersensibilitate” (termeni generali) nu a identificat niciun nou motiv de îngrijorare privind siguranța. Pe baza acestor date s-a considerat că sensibilitatea tuturor grupelor de vârstă (copii și adolescenți, adulți și vârstnici) la reacțiile adverse prezumtive ale ambroxolului sau bromhexinei asociate cu hipersensibilitatea este probabil asemănătoare.

În perioada 2012-2014, a fost observată o creștere a frecvenței raportărilor reacțiilor anafilactice asociate cu ambroxolul. Totuși, examinând datele cu privire la raportări, rezultă că, dintr-un total de 119 cazuri raportate pentru produsul original de la prima autorizație de punere pe piață, 40 de rapoarte au fost transmise în două loturi de către autoritatea în domeniul sănătății din China, în atenția titularului autorizației de punere pe piață al medicamentului de origine pentru aceste produse. Această creștere a numărului de raportări urmează punerii în aplicare a unui nou regulament privind

farmacovigilența în China, care este posibil să fi influențat raportarea reacțiilor adverse și nu reflectă un nou motiv de îngrijorare privind siguranța.

Aspecte privind eficacitatea

Studiile clinice realizate pe parcursul dezvoltării medicamentelor care conțin bromhexină și ambroxol, între anii '50 și '80, au fost cu mult mai puțin standardizate decât ar fi fost în prezent și nu ar îndeplini cerințele actuale cu privire la criteriile finale de evaluare validate, confirmarea statistică sau bunele practici clinice (BPC). Acestea constituie majoritatea dovezilor disponibile, mai ales în ceea ce privește indicațiile care au fost autorizate prima dată (de exemplu, indicația privind terapia secretolitică). În plus, PRAC a luat în considerare inclusiv toate studiile efectuate mai recent, prezentate de titularii autorizațiilor de punere pe piață. Deseori, în studiile care investighează afecțiunile respiratorii se observă un efect placebo substanțial, în special în afecțiunile non-grave, cu vindecare spontană. În plus, definirea criteriilor finale de evaluare relevante din punct de vedere clinic și măsurarea simptomelor în aceste afecțiuni sunt dificil de realizat (Rubin, 2007). PRAC a ținut cont de toate aceste elemente în evaluarea datelor disponibile privind eficacitatea produselor care conțin ambroxol și bromhexină. Este recunoscut faptul că cele mai multe indicații sunt susținute de studii vechi, care prezintă limitări și deficiențe. Unele studii nu au reușit să demonstreze o diferență semnificativă între ambroxol sau bromhexină și placebo, iar altele au demonstrat o diferență semnificativă doar în unele dintre criteriile finale de evaluare studiate. Cu toate acestea, pentru ambroxol și bromhexină au fost raportate rezultate modeste, însă pozitive. Este recunoscut faptul că dovezile clinice provenite din studiile la copii sunt insuficiente, din cauza neomogenității acestora și a numărului redus de copii înrolați. De asemenea, este recunoscut faptul că limitările și incertitudinile legate de setul de date îngreunează formularea unor concluzii solide privind eficacitatea. Din aceste motive, studiile efectuate după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață nu oferă noi date științifice semnificative privind eficacitatea produselor în cauză.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

După ce a analizat datele de susținere a aspectelor privind siguranța, PRAC a considerat că medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină sunt asociate cu raportările de cazuri de hipersensibilitate imediată și întârziată, inclusiv cu reacții de hipersensibilitate, cu reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic, cu edem angioneurotic, prurit, erupții cutanate tranzitorii și urticarie. Cu toate acestea, PRAC a remarcat că creșterea observată a numărului de raportări de reacții anafilactice pentru medicamente care conțin ambroxol a fost probabil un artefact, datorat aplicării noului regulament privind farmacovigilența în China și nu constituie un motiv de îngrijorare nou. În ceea ce privește reacțiile de hipersensibilitate cu debut întârziat asociate cu RACS, au fost evaluate câteva cazuri a căror legătură cu ambroxolul era certă. Pe baza evaluării raportărilor de cazuri individuale, ținând cont de natura acestor evenimente, PRAC a considerat că există o posibilitate rezonabilă ca toate medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină să fie asociate cu un risc crescut de RACS, inclusiv produsele combinate. Totuși, rata generală de raportare este foarte scăzută, dacă se ține cont de expunerea estimată și în aceste cazuri sunt prezenți mulți factori de confuzie; prin urmare, dovezile care susțin acest risc sunt insuficiente.

PRAC a considerat că riscul posibil de RACS poate fi abordat în mod adecvat prin efectuarea modificărilor propuse în cadrul textelor care conțin informații referitoare la produs, astfel încât pacienții și persoanele care îi îngrijesc să fie informați cu privire la risc și pentru a permite identificarea din timp a semnelor de RACS și întreruperea imediată a tratamentului în cazul în care acestea apar. În plus, PRAC a recomandat armonizarea termenilor corespunzători reacțiilor de hipersensibilitate în informațiile referitoare la produs. De asemenea, cazurile de RACS trebuie analizate în detaliu în RPAS-urile viitoare. În consecință, ciclul RPAS trebuie scurtat la un ciclu de 3 ani pentru a evalua periodic aceste analize.

În privința eficacității medicamentelor care conțin ambroxol și bromhexină, PRAC a concluzionat că, deși s-au raportat câteva rezultate pozitive modeste, dovezile privind eficacitatea ambroxolului și bromhexinei au prezentat o serie de limitări și deficiențe. Acest lucru era de așteptat, ținând cont de dificultățile metodologice inerente acestui domeniu terapeutic și de standardele și cerințele probatorii de la momentul în care aceste produse au fost dezvoltate prima dată.

Ținând cont de aceste limitări, precum și de dovezile insuficiente privind existența unei probleme de siguranță conform datelor privind farmacovigilența, PRAC nu a putut concluziona, pe baza dovezilor disponibile, că riscurile depășesc beneficiile în diferitele indicații. De asemenea, PRAC a analizat datele disponibile referitoare la copii și adolescenți. Nivelul de dovezi nu a permis stratificarea suplimentară pe grupe de vârstă. Prin urmare, PRAC a concluzionat că dovezile disponibile nu justifică introducerea unor restricții suplimentare specifice legate de vârstă în informațiile referitoare la produs.

În plus, PRAC a discutat despre necesitatea de a se efectua studii post-autorizare și a concluzionat că astfel de studii nu ar genera, probabil, informații solide noi care să vină în sprijinul unor concluzii mai clare. Totuși, ar trebui introdus un ciclu RPAS mai scurt, în vederea continuării evaluării periodice a datelor nou apărute cu privire la raportul beneficiu-risc al produselor.

PRAC a luat notă de opinia comitetului pediatric (PDCO), conform căreia utilizarea ambroxolului și a bromhexinei variază semnificativ în practica clinică pediatrică pe teritoriul UE. Pe baza experienței sale clinice, PDCO a considerat că nu este necesară utilizarea acestor medicamente în această indicație la copiii cu vârsta sub 2 ani. De asemenea, PDCO a considerat că aceste medicamente nu mai reprezintă opțiunea preferată de tratament în SDRA.

Ținând cont de cele de mai sus, PRAC a concluzionat că datele evaluate susțin modificările informațiilor referitoare la produs pentru a reflecta riscul de reacții adverse cutanate severe și că, pe baza datelor disponibile, nu se justifică restricții suplimentare legate de vârstă pentru a reflecta motivele de îngrijorare cu privire la raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ambroxol și bromhexină.

Concluzie generală și motivele recomandării PRAC revizuite

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, ca urmare a datelor privind farmacovigilența, pentru medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină.
- PRAC a evaluat toate datele prezentate în susținerea siguranței și eficacității medicamentelor care conțin ambroxol și bromhexină, inclusiv propunerile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață și contribuțiile experților.
- PRAC a considerat că există o posibilitate rezonabilă privind riscul de RACS asociate cu ambroxolul și bromhexina.
- PRAC a considerat că ambroxolul și bromhexina sunt asociate cu un risc crescut de reacții de hipersensibilitate.
- PRAC a considerat că riscul de RACS trebuie abordat prin includerea sa în informațiile referitoare la produs, însoțită de un avertisment, astfel încât pacienții și îngrijitorii acestora să recunoască simptomele precoce ale RACS și să întrerupă imediat tratamentul în cazul apariției acestor semne.
- PRAC a considerat că datele disponibile au fost insuficiente pentru a justifica noi restricții legate de vârstă.

Prin urmare, PRAC a recomandat modificarea condițiilor din autorizațiile de punere pe piață pentru toate medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină identificate în Anexa I, pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospect sunt prezentate în Anexa III la recomandarea PRAC revizuită.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin ambroxol și bromhexină rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la produs în conformitate cu cele detaliate mai sus.

2 – Opinia revizuită a CMD(h)

Toate datele disponibile prezentate, care au legătură cu siguranța și eficacitatea medicamentelor, au fost analizate de PRAC pentru evaluarea impactului potențial al noilor motive de îngrijorare privind siguranța, identificate în privința raportului beneficiu-risc al medicamentelor autorizate. În urma analizării recomandării PRAC revizuite, CMD(h) aprobă concluziile științifice generale ale PRAC și consideră că autorizațiile de punere pe piață ale medicamentelor care conțin ambroxol și bromhexină trebuie modificate. CMD(h) a analizat recomandarea PRAC privitoare la faptul că dovezile disponibile nu oferă suficiente motive pentru a justifica o modificare a raportului beneficiu-risc cunoscut, cu condiția să fie puse în aplicare modificările recomandate ale punctelor 4.4 și 4.8 din informațiile referitoare la produs, detaliate în Anexa III. Numai aceste modificări, adoptate și incluse în opinia CMD(h), sunt obligatorii din punct de vedere juridic și trebuie puse în aplicare de statele membre.