

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Ambroksol przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nadmierna wydzielina w drogach oddechowych jest cechą wielu chorób płuc, w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), zwłóknienia torbielowatego (cystic fibrosis-CF) i astmy⁸.

Ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli

Z danych statystycznych wynika, że w 2006 roku u około 9,5 mln osób, czyli 4% populacji, rozpoznano przewlekłe zapalenie oskrzeli. Ostre zapalenie oskrzeli dotyka rocznie 44 na 1000 dorosłych i występuje najczęściej jesienią lub zimą. Osoby mniej zamożne, które zamieszkują obszary miejskie i wysoko uprzemysłowione są bardziej narażone na zapalenie oskrzeli. Pomimo że występuje ono we wszystkich grupach wiekowych, ostre zapalenie oskrzeli najczęściej dotyka dzieci poniżej 5. roku życia, natomiast przewlekłe zapalenie oskrzeli jest powszechniejsze u osób powyżej 50. roku życia².

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Dokładna liczba przypadków POChP na całym świecie nie jest znana. Jednakże ocenia się, że około 10% populacji jest dotknięte tą chorobą, choć kształtuje się to różnie w poszczególnych państwach. Pomimo że POChP występuje częściej u mężczyzn, zachorowalność u kobiet również wzrasta. POChP występuje głównie u osób powyżej 40. roku życia i u dorosłych cierpiących na zespół stresu pourazowego¹.

Zwłóknienie torbielowe

Mukowiscydoza jest chorobą, która może mieć wpływ na wiele narządów, ale prowadzi głównie do przewlekłych infekcji dróg oddechowych, problemów z trawieniem (niedoboru enzymów trzustkowych), a nieleczona powoduje inne powikłania. Objawy mogą się różnić w zależności od wieku pacjenta. Wiek przeżycia różni się na całym świecie, ale zazwyczaj wynosi około 36,9 lat. W ciągu ostatnich kilku dekad ze względu na postęp w leczeniu medycznym i chirurgicznym³ zanotowano znaczną poprawę. W 27 krajach UE średnie występowanie zwłóknienia torbielowatego to 0,737 na 10 000 mieszkańców⁴.

Astma

Astma jest powszechną chorobą przewlekłą na całym świecie, a ostatnie badania wskazują, że częstość występowania astmy u dorosłych w północnej Europie może wynosić nawet 5-8%⁵. Jest to najczęstsza przewlekła choroba występująca w dzieciństwie. Patofizjologia astmy jest złożona i obejmuje zapalenie dróg oddechowych, okresowe zwężenie dróg oddechowych i nadreaktywność oskrzeli⁶.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia⁸

Ambroksol jest stosowany w celu rozrzedzenia i usunięcia wydzieliny z dróg oddechowych w ostrych lub przewlekłych chorobach płuc.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Wyniki czterech badań obejmujących w sumie 653 pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli lub POChP otrzymujących ambroksol lub placebo wykazały, że ambroksol zmniejsza nasilenie objawów. Badania obejmowały również wpływ na oczyszczanie dróg oddechowych i wykazały w tym zakresie poprawę po długotrwałym leczeniu lub u pacjentów z poważniejszymi objawami. Ponadto jedno badanie, w którym porównywano ambroksol z placebo u 90 pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli zakończyło się wnioskiem, że z przyjmowania ambroksolu nie wynikają żadne korzyści.

Inne badanie przeprowadzone z udziałem 30 pacjentów cierpiących na przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli, porównujące bromoheksynę z ambroksolem, wykazało, że obie substancje

wpływają na usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych oraz że stosowanie ambroksolu może polepszyć oddychanie.

Badania wykazały skuteczność ambroksolu w połączeniu z amoksycyliną (penicyliną) u 23 pacjentów. Stwierdzono poprawę w zakresie kaszlu, trudności w odkrztuszaniu i rozrzedzaniu płuciny w grupie osób stosujących ambroksol i amoksycylinę jednocześnie, niż w grupie przyjmującej tylko amoksycylinę.

Ostre zapalenie oskrzeli

Przeprowadzono badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję myrtolu, cefuroksymu i ambroksolu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z udziałem 676 pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli. Potwierdzono skuteczność aktywnego leczenia w porównaniu z placebo z niewielką różnicą pomiędzy sposobami leczenia. Nie pojawiły się oznaki, które świadczyłyby o zwięźaniu się dróg oddechowych lub nawrocie objawów w którejkolwiek grupie pacjentów kontynuujących leczenie. Leczenie było bezpieczne i porównywalnie dobrze tolerowane.

Ostre zapalenie płuc

Badanie miało na celu sprawdzenie, czy leczenie ambroksolem w połączeniu z antybiotykami u 120 dzieci z ostrą infekcją dolnych dróg oddechowych może przynieść szybsze i lepsze wyniki. Wszystkim dzieciom podano antybiotyki plus, losowo, albo ambroksol albo placebo. Wszyscy pacjenci w obu grupach byli leczeni klinicznie. Jednak redukcja kaszlu, objawów w klatce piersiowej i płucach oraz poprawa na zdjęciach rentgenowskich płuc były znacznie szybsze u dzieci leczonych ambroksolem niż u tych, które otrzymywały tylko antybiotyk. Ambroksol był doskonale tolerowany przez wszystkie dzieci.

Zwłóknienie torbielowate

Badano skuteczność ambroksolu w porównaniu do acetylocysteiny u 36 pacjentów chorujących na mukowiscydozę. Wyniki badań wykazały, że chociaż pomiędzy trzema grupami nie zaobserwowano różnic klinicznych, w grupie przyjmującej placebo stwierdzono znaczące zahamowanie oczyszczania dróg oddechowych przy wydechu w porównaniu do aktywnych grup, co wskazuje na efekt terapeutyczny ambroksolu w zwłóknieniu torbielowatym.

Astma

Przeprowadzono dwa badania dotyczące skuteczności ambroksolu w grupie 84 pacjentów z astmą lub spastycznym zapaleniem oskrzeli. W obu ambroksol okazał się skuteczniejszy, powodował zmniejszenie nadmiernej reaktywności oskrzeli, zaniku kaszlu i oczyszczenia dróg oddechowych.

Pierwsze z badań skupiało się na porównaniu skuteczności ambroksolu i acetylocysteiny u 28 dzieci ze spastycznym zapaleniem oskrzeli. Oba leki oddziaływały skutecznie na ilość i jakość wydzieliny, trudności w odkrztuszaniu, kaszel, trudności w oddychaniu, szmery oskrzelowe i były dobrze tolerowane. Jednak zadowalający efekt poprawy został osiągnięty szybciej podczas zastosowaniu ambroksolu.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych nie stwierdzono istotnych braków w wiedzy na temat skuteczności u docelowej grupy pacjentów, które warunkowałyby konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto, nie ma dowodów na to, że wyniki leczenia byłyby inne w którejkolwiek z podgrup docelowej grupy osób, w przypadku któregośkolwiek ze wskazań, biorąc pod uwagę takie czynniki jak wiek, płeć, rasa lub niewydolność narządowa.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Kumulowanie ambroksolu w organizmie u pacjentów z poważnie obniżoną czynnością nerek i pacjentów z obniżoną czynnością wątroby (Kumulowanie metabolitów ambroksolu (produkowanych w wątrobie) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i pacjentów z niewydolnością wątroby.	Można spodziewać się kumulowania ambroksolu w organizmie u pacjentów z poważnie obniżoną czynnością nerek i pacjentów z obniżoną czynnością wątroby. U pacjentów z obniżoną czynnością nerek lub poważnie obniżoną czynnością wątroby należy stosować ambroksol pod nadzorem lekarza, ponieważ konieczne może być zmniejszenie dawki lub zwiększenie czasu pomiędzy dawkami.	Unikanie stosowania ambroksolu u pacjentów z obniżoną czynnością nerek lub wątroby.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Reakcje o dużym nasileniu, potencjalnie zagrażające życiu reakcje alergiczne (Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny)	Po zastosowaniu ambroksolu mogą wystąpić reakcje o dużym nasileniu, potencjalnie zagrażające życiu reakcje alergiczne.	Unikanie stosowania ambroksolu, gdy znane są niepożądane reakcje alergiczne na lek.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ciężka choroba powodująca powstawanie pęcherzy na ustach, oczach i narządach płciowych) i toksyczna nekroza naskórka (ciężka choroba powodująca powstawanie pęcherzy na skórze) (Reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje skórne (SCARS))	Zażycie ambroksolu może powodować poważne choroby skóry: zespół Stevensa-Johnsona (ciężka choroba powodująca powstawanie pęcherzy na ustach, oczach i narządach płciowych) i toksyczna nekroza naskórka (ciężka choroba powodująca powstawanie pęcherzy na skórze). Pacjent powinien niezwłocznie poinformować swojego lekarza o wystąpieniu którejkolwiek z tych zmian skórnych.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie w okresie ciąży	W badaniach na zwierzętach ambroksol nie wykazał żadnych skutków szkodliwych dla zdrowia. Obszerne doświadczenie kliniczne po 28. tygodniu ciąży nie wykazało żadnych dowodów na szkodliwe działanie na płód. Niemniej jednak należy zachować zwykłe środki ostrożności dotyczące stosowania leków w okresie ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze stosowanie ambroksolu nie jest zalecane.
Stosowanie ambroksolu przez matki karmiące piersią (Stosowanie w okresie laktacji)	Ambroksol jest przenoszony do mleka matki, dlatego jego stosowanie u matek karmiących piersią nie jest zalecane.
Stosowanie u dzieci	<u>Skutki wysokich dawek ambroksolu u dzieci nie są znane; dlatego też jest on przeciwwskazany w różnych grupach wiekowych w zależności od produktu.</u>

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych badań pójrejestracyjnych nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania ambroksolu.

Badania, które są warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Żadne z powyższych badań nie są warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem (PZR) w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	04-10-2012	Istotne zidentyfikowane ryzyko: nie dot. Istotne potencjalne ryzyko: Występowanie zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrozy naskórka Brakujące informacje: nie dot.	Początkowa wersja
1.1	11-11-2013	Bez zmian	PZR został odpowiednio uaktualniony z pomocą procedury zdecentralizowanej DK/H/2364/001-002/D C
1.2	21-05-2014	Bez zmian	PZR został odpowiednio uaktualniony z pomocą procedury zdecentralizowanej DK/H/2363/001-002.
2.0	21-11-2014	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> - Kumulowanie metabolitów ambroksolu (produkowanych w wątrobie) u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek i pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby - Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny <u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> - Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroza naskórka <u>Brakujące informacje:</u> - Stosowanie w okresie ciąży - Stosowanie w okresie karmienia piersią - Stosowanie u dzieci	PZR został uaktualniony na podstawie dwóch sprawozdań z oceny PZR: PZR w siedemdziesiątym dniu komentuje procedurę DK/H/2363/001-002/D C, a PRZ w siedemdziesiątym dniu komentuje procedurę DK/H/2364/001-002/D C. Dodano nowe ryzyka.
3.0	02-03-2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> - Gromadzenie metabolitów ambroksolu (produkowanych w wątrobie) u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek i pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby	PZR został uaktualniony zgodnie ze sprawozdaniem z oceny PZR siedemdziesiątego dnia dotyczącym procedury

		<p>- Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR) <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Stosowanie w okresie ciąży- Stosowanie w okresie karmienia piersią- Stosowanie u dzieci	<p>DK/H/2364/001-002/D C (syrop): Jedno ryzyko zostało ujęte w inny sposób. Ponadto PZR został uaktualniony w części II: SV –</p> <p><i>Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu zaleceniami Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i CMDh z trwającego przekazania do rozpatrywania art. 31.</i></p>
--	--	--	---