

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nadmierne wydzielanie śluzu w drogach oddechowych jest cechą charakterystyczną różnych chorób płuc, w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), mukowiscydozy i astmy.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Dokładna liczba osób chorujących na POChP na całym świecie jest nieznana. Szacuje się jednak, że chorzy na POChP stanowią około 10% populacji; wskaźnik ten różni się w poszczególnych krajach. Chociaż POChP częściej dotyka mężczyzn, częstość jej występowania u kobiet rośnie. Na POChP chorują głównie osoby w wieku powyżej 40 lat oraz osoby dorosłe cierpiące na zespół stresu pourazowego.¹

Przewlekłe i ostre zapalenie oskrzeli

Szacuje się, że w 2006 roku przewlekłe zapalenie oskrzeli rozpoznano u około 9,5 mln osób, co stanowi 4% populacji. Ostre zapalenie oskrzeli występuje co roku u 44 na 1000 dorosłych, najczęściej w sezonie jesienno-zimowym. Zwiększonym ryzykiem zachorowania na zapalenie oskrzeli obarczone są osoby mniej zamożne oraz mieszkające w obszarach miejskich i silnie uprzemysłowionych. Ostre zapalenie oskrzeli występuje we wszystkich grupach wiekowych, lecz najczęściej dotyka ono dzieci w wieku poniżej 5 lat, natomiast przewlekłe zapalenie oskrzeli występuje częściej u osób w wieku powyżej 50 lat.²

Mukowiscydoza

Mukowiscydoza jest chorobą, która może obejmować wiele narządów, najczęściej jednak powoduje przewlekłe infekcje układu oddechowego, problemy z trawieniem (niedobór enzymu trzustkowego) oraz, w przypadku braku odpowiedniego leczenia, także inne powikłania. Objawy choroby mogą być różne, w zależności od wieku pacjenta. Czas przeżycia jest zmienny w różnych częściach świata, lecz na ogół wynosi on około 36,9 lat. Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat uległ on znacznemu wydłużeniu dzięki poprawie leczenia zachowawczego i chirurgicznego.³ W 27 państwach UE średni wskaźnik występowania mukowiscydozy wynosi 0,737 na 10 000 mieszkańców.⁴

Astma

Astma jest częstą, przewlekłą chorobą występującą na całym świecie. Najnowsze badania wskazują, że wskaźnik zapadalności na astmę u osób dorosłych w Europie Północnej może wynosić nawet 5-8%.⁵ Jest to najczęstsza choroba przewlekła występująca w dzieciństwie. Patofizjologia astmy jest złożona i obejmuje zapalenie dróg oddechowych, okresową obturację (zwężenie) dróg oddechowych oraz nadreaktywność oskrzeli.⁶

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia⁷

Ambroksol jest wskazany do rozrzedzania i usuwania śluzu z dróg oddechowych w kaszlu mokrym u chorych na ostre i przewlekłe choroby płuc.

Przewlekłe choroby układu oddechowego

Wyniki 4 badań z udziałem w sumie 653 chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli lub POChP przyjmujących ambroksol lub placebo wykazało, że ambroksol pozwala złagodzić objawy choroby. W badaniach analizowano także wpływ leku na zaostrzenia choroby i stwierdzono, że w wyniku długotrwałego leczenia oraz u pacjentów z bardziej nasilonymi objawami mają one łagodniejszy charakter.

W innym badaniu z udziałem 30 pacjentów z przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli, porównującym bromheksynę z ambroksolem stwierdzono, że obie te substancje ułatwiały odkrztuszanie, a ambroksol może powodować poprawę czynności układu oddechowego.

Przeprowadzono badanie skuteczności ambroksolu w skojarzeniu z amoksycyliną u 23 pacjentów. Stwierdzono, że poprawa w zakresie kaszlu, trudności z odkrztuszaniem i ropnej płwociny była statystycznie bardziej wyraźna i następowała wcześniej w grupie przyjmującej ambroksol w skojarzeniu z amoksycyliną, niż w grupie leczonej amoksycyliną w monoterapii.

Ostre choroby układu oddechowego

Przeprowadzono badanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji standaryzowanego myrtolu, cefuroksymu, ambroksolu i placebo, do którego włączono 676 pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli. Efekty aktywnego leczenia w porównaniu z placebo, przy nieznacznej różnicy pomiędzy poszczególnymi lekami, potwierdzono dla wszystkich dalszych kryteriów oceny. W żadnej z grup terapeutycznych nie stwierdzono zwężenia oskrzeli, ani nawrotu u pacjentów kontynuujących leczenie. Leki były bezpieczne oraz dobrze i porównywalnie tolerowane.

Przeprowadzono badanie, którego celem była ocena efektów leczenia ambroksolem w skojarzeniu z antybiotykami u 120 dzieci z ostrymi infekcjami dolnych dróg oddechowych. Wszystkie dzieci otrzymywały antybiotyki, razem z losowo przydzielonym ambroksolem, lub placebo. Kliniczne wyleczenie uzyskano u wszystkich pacjentów we wszystkich grupach. Poprawa w zakresie kaszlu oraz objawów w obrębie klatki piersiowej i płuc, jak również poprawa w obrazie radiograficznym płuc, nastąpiła jednak istotnie szybciej u dzieci leczonych ambroksolem niż u dzieci, które przyjmowały tylko antybiotyk. Ambroksol był bardzo dobrze tolerowany przez wszystkie dzieci.

Przeprowadzono dwa badania oceniające efekty leczenia ambroksolem u 84 pacjentów z astmą lub spastycznym zapaleniem oskrzeli. W obu badaniach ambroksol był skuteczny i powodował zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, ustąpienie kaszlu i oczyszczenie dróg oddechowych.

Przeprowadzono jedno badanie oceniające efekty leczenia ambroksolem, w porównaniu z acetylocysteiną, u 28 dzieci ze spastycznym zapaleniem oskrzeli. Oba leki były skuteczne w zakresie ilości i jakości płwociny, trudności z odkrztuszaniem, kaszlu, trudności z oddychaniem i szmerów oskrzelowych i były dobrze tolerowane. Ambroksol zapewniał zadowalającą poprawę szybciej niż acetylocysteina.

Przeprowadzono jedno badanie oceniające efekty leczenia ambroksolem w porównaniu z acetylocysteiną i placebo u 36 pacjentów z mukowiscydozą. Wyniki badania wykazały, że chociaż między 3 grupami nie stwierdzono różnic klinicznych, w grupie placebo zaobserwowano istotne upośledzenie wydechu w porównaniu z grupami przyjmującymi aktywny lek, co wskazuje na terapeutyczne działanie ambroksolu w mukowiscydozie.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie aktualnie dostępnych danych, nie zostały zidentyfikowane braki w wiedzy na temat skuteczności w docelowej populacji pacjentów, które wskazywałyby na konieczność przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności leku po jego zarejestrowaniu. Co więcej, brak jest dowodów sugerujących, że wyniki leczenia byłyby różne w zależności od podgrupy populacji docelowej dla każdego ze wskazań, biorąc pod uwagę czynniki takie jak wiek, płeć, rasa lub upośledzenie czynności narządów.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nagromadzenie ambroksolu (metabolizowanego w wątrobie) w organizmie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek oraz u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby.	Można spodziewać się nagromadzenia ambroksolu (metabolizowanego w wątrobie) i (lub) metabolitów ambroksolu (wytworzonych w wątrobie) w organizmie pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek	Tak, poprzez unikanie stosowania ambroksolu u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
(Nagromadzenie metabolitów ambroksolu (wytworzonych w wątrobie) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby)	oraz u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub ciężką niewydolnością wątroby, ambroksol powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza, ponieważ konieczne może być zmniejszenie dawki lub wydłużenie okresu między kolejnymi dawkami.	
Ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny)	Podczas stosowania ambroksolu mogą wystąpić ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu reakcje alergiczne.	Tak, poprzez niestosowanie ambroksolu, jeśli wiadomo o niepożądanym reakcji alergicznej na lek.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ciężkie schorzenie z powstawaniem pęcherzy w jamie ustnej, w obrębie oczu i narządów płciowych) oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka (poważne schorzenie z powstawaniem pęcherzy na skórze) (Reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje skórne)	Przyjmowanie ambroksolu może powodować ciężkie zaburzenia skóry: zespół Stevensa-Johnsona (ciężkie schorzenie z powstawaniem pęcherzy w jamie ustnej, w obrębie oczu i narządów płciowych) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ciężkie schorzenie z powstawaniem pęcherzy na skórze). W przypadku wystąpienia którejkolwiek z tych zmian, pacjenci powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie podczas ciąży	Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania ambroksolu. Na podstawie rozległego doświadczenia klinicznego u kobiet ciężarnych po 28. tygodniu ciąży nie wykazano szkodliwego działania na płód. Pomimo tego, należy zachować zwykłe środki ostrożności związane ze stosowaniem leków w okresie ciąży. Stosowanie ambroksolu nie jest zalecane zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży.
Stosowanie ambroksolu u kobiet karmiących piersią (Stosowanie podczas laktacji)	Ambroksol przenika do mleka ludzkiego, nie zaleca się stosowania ambroksolu u kobiet karmiących piersią.
Stosowanie u dzieci	<u>Działanie dużych stężeń ambroksolu u dzieci nie jest znane, dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane w różnych kategoriach 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, 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. W odniesieniu do tego leku nie podejmuje się dodatkowych działań minimalizujących ryzyko.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Obecnie nie są prowadzone ani planowane żadne porejestacyjne badania dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności ambroksolu.

Badania warunkujące wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Żadne z powyższych badań nie jest warunkiem dla wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

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

Istotne zmiany wprowadzone z biegiem czasu w Planie Zarządzania Ryzykiem

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	04-10-2012	Istotne zidentyfikowane ryzyko: Nie dotyczy. Istotne potencjalne ryzyko: Zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Brakujące informacje: Nie dotyczy.	Pierwotna wersja dokumentu
1.1	11-11-2013	Brak zmian	RMP został zaktualizowany zgodnie z procedurą zdecentralizowaną DK/H/2364/001-002/DC.
1.2	21-05-2014	Brak zmian	RMP został zaktualizowany zgodnie z procedurą zdecentralizowaną DK/H/2363/001-002/DC.
2.0	21-11-2014	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> - Nagromadzenie metabolitów ambroksolu (wytworzonych w wątrobie) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby. - Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny. <u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> - Zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. <u>Brakujące informacje:</u> - Stosowanie podczas ciąży. - Stosowanie podczas laktacji. - Stosowanie u dzieci.	RMP zaktualizowano zgodnie z dwoma raportami oceniającymi: Uwagi RMS z dnia 70. odnośnie procedury DK/H/2363/001-002/DC oraz uwagi RMS z dnia 70. odnośnie procedury DK/H/2364/001-002/DC. Dodano nowe rodzaje ryzyka.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
2.1	06-02-2015	<u>Brak zmian</u>	RMP zaktualizowano zgodnie z proponowaną informacją o leku dla DK/H/2363/001-002/DC. Zaktualizowano fragment ChPL dotyczący stosowania leku u dzieci.
3.0	02-03-2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> - Nagromadzenie metabolitów ambroksolu (wytworzonych w wątrobie) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby. - Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny. <u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> - Reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje skórne <u>Brakujące informacje:</u> - Stosowanie podczas ciąży. - Stosowanie podczas laktacji. - Stosowanie u dzieci.	RMP zaktualizowano zgodnie z raportem oceniającym z dnia 120. dotyczącym procedury DK/H/2364/001-002/DC (syrop): Zmieniono brzmienie fragmentu dotyczącego jednego z rodzajów ryzyka. Ponadto, RMP zaktualizowano w <i>Części II: SV – Doświadczenia zebrane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z zaleceniami PRAC i CMDh z będącego w toku odwołania do art. 31.</i>