

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Nach der Auswertung eines PSUR-Worksharing-Projekts in Bezug auf Ambroxol-haltige Arzneimittel, das im Januar 2012 initiiert wurde, sowie der Auswertung nachträglicher Einreichungen und Maßnahmen zur Ermittlung von Signalen stellte die zuständige nationale Behörde in Belgien (FAMHP) fest, dass vermehrt Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen im Verlauf der Jahre 2012-2014 gemeldet worden und Berichte über schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*; SCARs) eingegangen waren; außerdem kam eine Nutzen-Risiko-Bewertung bei Kindern im Alter unter 6 Jahren zu dem Ergebnis, dass, obwohl keine Anzeichen für ein abweichendes Sicherheitsprofil bestanden, nur unzureichend Belege für die Wirksamkeit einer sekretolytischen Therapie bei dieser Altersgruppe vorlagen, wodurch sich ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis ergab. Da es sich bei Ambroxol um einen Metaboliten von Bromhexin handelt und Überempfindlichkeitsreaktionen nicht von der resorbierten Dosis des allergenen Stoffs abhängig sind, kam die FAMHP zu dem Schluss, dass im Hinblick auf diese Reaktionen alle bestätigten Risiken im Zusammenhang mit Ambroxol- auch bei Bromhexin-haltigen Arzneimitteln bestehen.

Angesichts des Vorstehenden teilte die FAMHP am 4. April 2014 der Europäischen Arzneimittel-Agentur ihre Entscheidung mit, ein Befassungsverfahren einzuleiten, um den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG um eine Empfehlung zu bitten, ob die Abwägung von Nutzen und Risiken bei diesen Produkten bei den genehmigten Indikationen weiterhin positiv ist und ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimitteln aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Unter Berücksichtigung der am 9. Januar 2015 ausgesprochenen Empfehlung des PRAC gelangte die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) am 25. Februar 2015 mehrheitlich zu der Stellungnahme, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen geändert werden sollten. Diese Stellungnahme der CMDh wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet. Während des Entscheidungsprozesses warfen einige Mitgliedstaaten bei einer Sitzung des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel neue Fragen technischer Natur auf, die ihrer Meinung nach bei den Empfehlungen des PRAC und der Stellungnahme der CMDh nicht ausreichend berücksichtigt worden waren. Aus diesem Grund wurden die PRAC-Empfehlung und CMDh-Stellungnahme zur weiteren Erörterung an die Arzneimittelagentur zurückverwiesen.

Ambroxol- bzw. Bromhexin-haltige Arzneimittel wurden erstmals in den Jahren 1978 bzw. 1963 in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union (EU) zugelassen und sind mittlerweile in allen Mitgliedstaaten der EU (sowie in Norwegen und Island) mit Ausnahme des Vereinigten Königreichs zugelassen. Die im Stammdatenblatt des Unternehmens über das Originalpräparat aufgeführten zugelassenen Indikationen von Ambroxol sind die sekretolytische Therapie, Prophylaxe und Behandlung des Atemnotsyndroms des Neugeborenen, Prophylaxe und Behandlung von postoperativen bronchopulmonalen Komplikationen und Schmerzlinderung bei akuten Halsschmerzen. Die im Stammdatenblatt des Unternehmens über das Originalpräparat aufgeführten zugelassenen Indikationen von Bromhexin sind die sekretolytische Therapie, eine veränderte Schleimbildung oder Schleimelimination (akute und chronische Sinusitis) und das Sjögren-Syndrom. Die Arzneimittel sind nicht für alle Indikationen in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen. Außerdem wurden Ambroxol und Bromhexin in einigen Mitgliedstaaten der EU für Indikationen im Bereich der Atemwegserkrankungen zugelassen, und zwar als Festdosis-Kombinationstherapie mit verschiedenen Wirkstoffen. Diese Arzneimittel dürfen in den EU-Mitgliedstaaten jedoch nicht in verschiedenen Untergruppen der pädiatrischen Patientenpopulation angewendet werden. Ambroxol und Bromhexin werden in verschiedenen Formulierungen zur oralen, nasalen, oromukosalen, intravenösen oder rektalen Verabreichung unter verschiedenen Phantasiebezeichnungen in den Verkehr gebracht. Ambroxol- und Bromhexin-haltige Arzneimittel sind als nicht verschreibungspflichtige oder verschreibungspflichtige Arzneimittel erhältlich.

1 – Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Sicherheitsaspekte

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Die Informationen zur Sicherheit, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen (MAHs) eingereicht wurden und aus der Eudravigilance-Datenbank sowie aus der Literatur stammen, umfassen insgesamt etwa 300 Fallberichte von vermuteten SCARs, von denen viele potenzielle Störfaktoren aufweisen. Vier aus der Eudravigilance-Datenbank und 3 weitere aus der Literatur entnommene Fälle von SCARs wurden als mit Ambroxol in Zusammenhang stehend beurteilt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass eine realistische Möglichkeit besteht, dass Ambroxol und Bromhexin in Zusammenhang mit schwerwiegenden, mit SCARs verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ stehen. Überempfindlichkeitsreaktionen sind unabhängig von Dosierung und Formulierung; daher geht die Anwendung aller Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Produkte mit einem möglichen Risiko des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich SCARs, einher. Laut PRAC beträgt die geschätzte weltweite Exposition gegenüber den Produkten des Originalpräparats allein über 50 Millionen Patientenjahre sowie im letzten Jahrzehnt in der EU etwa 6,8 Millionen Patientenjahre. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Beweislage für ein Risiko für SCARs im Zusammenhang mit Ambroxol und Bromhexin schwach ist.

Viele SCARs-Patienten erhalten in dem relevanten Zeitraum vor Einsetzen des unerwünschten Ereignisses verschiedene Mukolytika oder Sekretolytika. Die meisten dieser Patienten erhalten mehrere Arzneimittel gleichzeitig, weshalb sich die Beurteilung einer Kausalität als schwierig erweist. Da SCARs manchmal mit grippeähnlichen Symptomen einsetzen, beginnen manche Patienten möglicherweise auch mit der Einnahme von Ambroxol oder Bromhexin, um diese Symptome zu lindern, während die typischen Hautreaktionen erst später auftreten; in diesen Fällen werden Ambroxol oder Bromhexin möglicherweise als ursächliches Arzneimittel vermutet. Es ist anzumerken, dass Arzneimittel, deren Einnahme bzw. Anwendung weniger als 4 Tage bzw. mehr als 8 Wochen vor dem Einsetzen der Reaktion begonnen wurde, wahrscheinlich nicht ursächlich sind. Viele Arzneimittelreaktionen können nicht von natürlicherweise auftretenden oder infektionsbedingten Ausbrüchen unterschieden werden, weshalb häufig eine falsche Diagnose gestellt wird. Zur Minimierung der Morbidität und Mortalität ist jedoch die schnelle Erkennung schwerwiegender Reaktionen und das frühzeitige Absetzen des ursächlichen Wirkstoffs der wichtigste Faktor.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Anhand einer Analyse der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Sicherheitsinformationen sowie der Sicherheitsinformationen aus der Eudravigilance-Datenbank und der Literatur konnte gezeigt werden, dass Ambroxol- und Bromhexin-Formulierungen in ihren verschiedenen Indikationen mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp in Zusammenhang gebracht wurden. Außerdem wurden Ambroxol-Formulierungen, die für die sekretolytische Therapie sowie die Prophylaxe bzw. Behandlung des Atemnotsyndroms des Neugeborenen und von postoperativen bronchopulmonalen Komplikationen indiziert sind, mit Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp ohne schwerwiegende Hautschädigungen assoziiert. Diese Nebenwirkungen sind allerdings bereits in der Produktinformation der meisten Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimittel enthalten, und die Analyse der am häufigsten berichteten, durch die SMQ (Standardisierte MedDRA-Abfrage) „*Hypersensitivity*“ („Überempfindlichkeit“) ausgewählten unerwünschten Ereignisse (breite Suche) gab keinen Anlass für neue Sicherheitsbedenken. Aufgrund dieser Daten wird die Anfälligkeit aller Altersgruppen (Kinder und Jugendliche, Erwachsene, ältere Menschen) für mutmaßlich überempfindlichkeitsbedingte unerwünschte Wirkungen von Ambroxol bzw. Bromhexin als vergleichbar eingestuft.

Im Zeitraum zwischen 2012 und 2014 wurde ein Anstieg der gemeldeten Fälle von anaphylaktischen Reaktionen im Zusammenhang mit Ambroxol beobachtet. Bei Betrachtung des Datums der Meldungen ist jedoch festzustellen, dass 40 von den insgesamt 119 Meldungen für das Originalpräparat seit der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen anscheinend in zwei Sammelmeldungen von der chinesischen Gesundheitsbehörde an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originalpräparats dieser Arzneimittel übermittelt wurden. Dieser Anstieg der Meldungen folgte auf die Implementierung einer neuen Pharmakovigilanz-Regelung in China, die möglicherweise die Meldung von unerwünschten Wirkungen beeinflusst hat, und stellt daher kein neues Sicherheitsbedenken dar.

Wirksamkeitsaspekte

Die im Rahmen der Entwicklung von Bromhexin- und Ambroxol-haltigen Arzneimitteln zwischen den 1950er- und 1980er-Jahren durchgeführten klinischen Studien waren im Vergleich zu den heutigen Anforderungen deutlich weniger standardisiert und würden die aktuellen Anforderungen in Bezug auf validierte Endpunkte, die statistische Bestätigung oder die gute klinische Praxis (GCP) nicht vollständig erfüllen. Dies betrifft die Mehrzahl der verfügbaren Evidenz, insbesondere bei den zuerst zugelassenen Indikationen (z. B. sekretolytische Indikation). Darüber hinaus wurden alle späteren von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten Studien vom PRAC berücksichtigt. Bei Studien zu Atemwegserkrankungen wird oft ein großer Placeboeffekt beobachtet, insbesondere bei nicht schwerwiegenden, selbstlimitierenden Erkrankungen. Weiterhin erweisen sich die Definition der relevanten klinischen Endpunkte und die Messung der Symptome bei diesen Erkrankungen als schwierig (Rubin, 2007). All diese Punkte hat der PRAC bei seiner Überprüfung der zur Wirksamkeit von Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimitteln verfügbaren Daten berücksichtigt. Es wird bestätigt, dass die meisten Indikationen durch alte Studien gestützt werden, die Einschränkungen und Mängel aufweisen. In einigen Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Ambroxol bzw. Bromhexin und Placebo gezeigt werden; andere wiederum zeigten nur bei einigen der untersuchten Endpunkte einen signifikanten Unterschied. Trotzdem wurden für Ambroxol und Bromhexin zwar mäßige, aber dennoch positive Ergebnisse berichtet. Es wird zur Kenntnis genommen, dass die klinischen Wirksamkeitsnachweise bei Kindern schwach sind, da diese Patientengruppe sehr heterogen ist und nur eine geringe Anzahl an Kindern an den Studien teilnahm. Es wird auch festgestellt, dass die mit dem Datensatz verbundenen Einschränkungen und Mängel die Fähigkeit, aussagekräftige Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit zu ziehen, beeinträchtigen. Aus diesen Gründen liefern die nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten Studien keine signifikanten neuen wissenschaftlichen Daten zur Wirksamkeit der Arzneimittel.

Nutzen-Risiko-Bewertung

Bei Betrachtung der Daten, die die Sicherheitsbedenken stützen, war der PRAC der Ansicht, dass Ambroxol- und Bromhexin-haltige Arzneimittel mit Fallberichten von Überempfindlichkeit vom Soforttyp und vom Spättyp in Zusammenhang stehen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischer Reaktionen, die unter anderem anaphylaktischen Schock, Angioödem, Pruritus, Ausschlag und Urtikaria umfassen. Der PRAC merkte jedoch an, dass der beobachtete Anstieg der Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen in Bezug auf Ambroxol-haltige Arzneimittel wahrscheinlich ein Nebeneffekt der Implementierung einer neuen Pharmakovigilanz-Regelung in China war und kein neues Sicherheitsbedenken darstellt. Hinsichtlich der Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp im Zusammenhang mit SCARs konnte in einigen Fällen ein eindeutiger Zusammenhang mit Ambroxol hergestellt werden. Basierend auf der Auswertung der einzelnen Fallberichte und in Anbetracht der Art dieser Ereignisse war der PRAC der Ansicht, dass eine realistische Möglichkeit besteht, dass alle Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimittel mit einem erhöhten SCARs-Risiko einhergehen (dies gilt auch für Kombinationsprodukte). Die Häufigkeit der Meldungen insgesamt ist jedoch in Anbetracht der geschätzten Exposition sehr gering, und da diese Fälle zudem eine Vielzahl an Störfaktoren aufweisen, ist die Beweislage zur Stützung dieses Risikos schwach.

Der PRAC war der Ansicht, dass dem potenziellen SCARs-Risiko durch Implementierung der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation ausreichend Rechnung getragen werden kann, um behandelnde Ärzte und Patienten über die Risiken zu informieren und eine frühzeitige Erkennung von Anzeichen für SCARs sowie im Falle eines Auftretens von SCARs einen unverzüglichen Abbruch der Therapie zu ermöglichen. Darüber hinaus empfahl der PRAC die Harmonisierung der Begriffe bezüglich Überempfindlichkeitsreaktionen in der Produktinformation. In zukünftigen PSURs sollten Fälle von SCARs eingehend analysiert werden. Der PSUR-Zyklus sollte demzufolge auf ein Intervall von 3 Jahren verkürzt werden, um diese Analysen regelmäßigen Prüfungen zu unterziehen.

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Produkten kam der PRAC zu dem Schluss, dass, obwohl leicht positive Ergebnisse berichtet wurden, die Datenlage zur Stützung der Wirksamkeit von Ambroxol und Bromhexin einige Einschränkungen und Mängel aufweist. Dies ist angesichts der methodischen Herausforderungen in diesem Therapiebereich sowie der Standards und Anforderungen in Bezug auf die Erbringung von Nachweisen zum Zeitpunkt der erstmaligen Entwicklung dieser Produkte nicht überraschend.

In Anbetracht dieser Einschränkungen und der schwachen, auf den Pharmakovigilanzdaten basierenden Beweislage für ein Sicherheitsbedenken konnte der PRAC auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht schlussfolgern, dass die Risiken den Nutzen bei den unterschiedlichen Indikationen übertreffen. Der PRAC prüfte auch die für die pädiatrische Patientenpopulation verfügbaren Daten. Die Datenlage ermöglichte keine weitere Stratifizierung nach Altersgruppen. Daher entschied der PRAC, dass die verfügbaren Daten nicht die Einführung weiterer altersspezifischer Einschränkungen in der Produktinformation rechtfertigen.

Außerdem erörterte der PRAC die notwendige Durchführung von Studien nach der Zulassung und gelangte zu dem Schluss, dass derartige Studien wahrscheinlich keine neuen belastbaren Informationen zur Erzielung klarerer Schlussfolgerungen liefern würden. Allerdings sollte ein kürzerer PSUR-Zyklus eingeführt werden, um die regelmäßige Überprüfung der zum Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel verfügbar werdenden Daten fortsetzen zu können.

Der PRAC nahm den Hinweis des Pädiatrieausschusses (PDCO) zur Kenntnis, dass die Anwendung von Ambroxol und Bromhexin in der Praxis der klinischen Pädiatrie EU-weit erheblich schwankt. Basierend auf seiner klinischen Erfahrung war der PDCO der Ansicht, dass keine Notwendigkeit für die Anwendung dieser Arzneimittel bei dieser Indikation bei Kindern unter 2 Jahren besteht. Der PDCO war auch der Meinung, dass diese Arzneimittel nicht länger die bevorzugte Behandlungsoption für das Atemnotsyndrom des Neugeborenen darstellen.

Unter Berücksichtigung aller vorstehenden Erwägungen kam der PRAC zu dem Schluss, dass die geprüften Daten Änderungen in der Produktinformation unterstützten, um dem Risiko schwerer kutaner Nebenwirkungen Rechnung zu tragen, und dass auf Grundlage der verfügbaren Daten weitere Altersbeschränkungen, mit denen den Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Produkten Rechnung getragen werden soll, nicht gerechtfertigt sind.

Gesamtschlussfolgerung und Begründung für die überarbeiteten Empfehlungen des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Ambroxol- und Bromhexin-haltige Arzneimittel.
- Der PRAC prüfte die Gesamtheit der zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimitteln eingereichten Daten, einschließlich Einreichungen der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Beiträgen von Experten.

- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass im Zusammenhang mit Ambroxol und Bromhexin ein realistisches Risiko schwerer kutaner Nebenwirkungen (SCARs) besteht.
- Der PRAC stellte fest, dass Ambroxol und Bromhexin mit einem erhöhten Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen.
- Der PRAC war der Ansicht, dass dem Risiko für SCARs Rechnung getragen werden sollte, indem es zusammen mit einem Warnhinweis in die Produktinformation aufgenommen wird, damit Patienten und Betreuungspersonen die Frühsymptome von SCARs erkennen und bei Auftreten derartiger Anzeichen die Behandlung unverzüglich abbrechen können.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichten, um neue Altersbeschränkungen zu rechtfertigen.

Der PRAC empfahl daher die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I genannten Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimittel, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der überarbeiteten Empfehlung des PRAC dargelegt sind.

Der PRAC kam somit zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimittel vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist.

2 – Revidierte Stellungnahme des CMDh

Alle eingereichten verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel wurden vom PRAC überprüft, um mögliche Auswirkungen der neu identifizierten Sicherheitsbedenken des etablierten Nutzen-Risiko-Verhältnisses der zugelassenen Arzneimittel zu bewerten. Nach Überprüfung der überarbeiteten Empfehlung des PRAC stimmte die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC im Großen und Ganzen zu und gelangte zu der Auffassung, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ambroxol- und Bromhexin-haltigen Arzneimitteln geändert werden sollten. Der CMDh bestätigte die PRAC-Empfehlung, dass die verfügbaren Nachweise keine ausreichenden Gründe für eine Änderung der Bewertung des bestehenden Nutzen-Risiko-Verhältnisses lieferten, unter der Voraussetzung, dass die Änderungen in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gemäß der detaillierten Beschreibung in Anhang III aufgenommen werden. Nur diese in der Stellungnahme der CMDh verabschiedeten und aufgenommenen Änderungen sind rechtlich bindend und müssen von den Mitgliedstaaten umgesetzt werden.