

**II priedas**  
**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Atlikusi 2012 m. sausio mėn. pradėtą darbo pasidalijimo procedūros metu parengto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio, periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (angl. *Worksharing PSUR*) ir vėliau pateiktų duomenų bei vykdytos pavojaus signalų nustatymo veiklos vertinimą, Belgijos nacionalinė kompetentinga institucija (FAHMP) nustatė, kad 2012–2014 m. padaugėjo pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant pranešimus apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SNOR), ir atlikus naudos ir rizikos vertinimą vaikų iki 6 metų populiacijoje, prieita prie išvados, kad nors duomenų, kurie patvirtintų, kad šių vaistinių preparatų saugumo charakteristikos pasikeitė, nėra, jų veiksmingumą taikant sekretolitinę terapiją šioje amžiaus grupėje patvirtinančių duomenų nepakanka, todėl jų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas. Kadangi ambroksolis yra bromheksino metabolitas, ir padidėjusio jautrumo reakcijos nepriklauso nuo absorbuotos alergeninės medžiagos dozės, FAMHP laikėsi nuomonės, kad bet kokią ambroksolio keliamą šių reakcijų riziką taip pat būtų galima nustatyti įvertinus vaistinius preparatus, kuriuose yra bromheksino.

Atsižvelgdama į tai, 2014 m. balandžio 4 d. FAHMP informavo Europos vaistų agentūrą apie savo sprendimą pranešti apie kreipimosi procedūrą, kurios tikslas – paprašyti Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu pateikti rekomendaciją, kurioje būtų nurodyta, ar šių preparatų naudos ir rizikos santykis, juos vartojant pagal patvirtintas indikacijas, tebėra teigiamas, ir ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimą ar pakeisti jų sąlygas, ar juos reikėtų palikti galioti.

2015 m. vasario 25 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)), apsvarsčiusi PRAC 2015 m. sausio 9 d. rekomendaciją, daugumos balsais nusprendė, kad susijusių vaistinių preparatų rinkodaros leidimų sąlygas reikia keisti. CMD(h) nuomonė buvo persiųsta Europos Komisijai. Sprendimo priėmimo procedūros metu Nuolatinio žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto posėdyje kaip kurios valstybės narės iškėlė naujų techninio pobūdžio klausimų, kurie PRAC rekomendacijoje ir CMD(h) nuomonėje, jų nuomone, nebuvo tinkamai išspręsti. Atsižvelgiant į tai, PRAC rekomendacija ir CMD(h) nuomonė buvo parsistos agentūrai tolesniam svarstymui.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, pirmą kartą Europos Sąjungos (ES) valstybėje narėje įregistruoti atitinkamai 1978 ir 1963 m., o šiuo metu jais leidžiama prekiauti visose ES valstybėse narėse (taip pat Norvegijoje ir Islandijoje), išskyrus Jungtinę Karalystę. Vaisto pradininko bendrovės pagrindinių duomenų lape išvardytos įregistruotos ambroksolio indikacijos – sekretolitinė terapija, kūdikių kvėpavimo sutrikimo sindromo (KKSS) profilaktika ir gydymas, pooperacinių bronchų ir plaučių komplikacijų (BPK) profilaktika ir gydymas bei skausmo mažinimas esant ūmiam gerklės uždegimui. Vaisto pradininko bendrovės pagrindinių duomenų lape išvardytos įregistruotos bromheksino indikacijos – sekretolitinė terapija, gleivių gamybos ar šalinimo pokyčiai (ūminis ir lėtinis sinusitas) ir Sjogreno (*Sjögren*) sindromas. Visos indikacijos įregistruotuose ne visose ES valstybėse narėse. Be to, kai kuriose ES valstybėse narėse ambroksolis ir bromheksinas patvirtinti vartojimui pagal kvėpavimo takų ligų indikacijas kaip fiksuotų dozių derinių su įvairiomis veikliosiomis medžiagomis sudedamosios dalys. ES valstybėse narėse šiuos preparatus draudžiama vartoti įvairiuose vaikų populiacijos pogrupiuose. Ambroksolis ir bromheksinas parduodami įvairių farmacinių formų ir sudėties – geriamųjų, į nosį, ant burnos gleivinės, į veną arba į tiesiąją žarną vartojamų – preparatų pavidalu, įvairiais sugalvotais pavadinimais. Vaistai, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, tiekiami nereceptinių ir tik pateikus receptą parduodamų vaistų forma.

## 1 – Bendra PRAC atlikto mokslinio vertinimo santrauka

### Saugumo klausimai

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Rinkodaros leidimo turėtojų pateikta su saugumu susijusi informacija iš *Eudravigilance* duomenų bazės ir literatūros – tai iš viso maždaug 300 pranešimų apie įtariamų SNOR atvejus, iš kurių daugeliu atveju buvo nustatyti galimi iškraipantieji veiksniai. Iš *Eudravigilance* duomenų bazės išrinkti 4 SNOR atvejai ir dar 3 literatūroje aprašyti atvejai buvo vertinami kaip susiję su ambroksoliu. PRAC laikėsi nuomonės, jog yra pagrįsta galimybė, kad ambroksolis ir bromheksinas sukelia su SNOR siejamas rimtas uždelsto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas. Padidėjusio jautrumo reakcijos nepriklauso nei nuo vaisto dozės, nei nuo jo farmacinės formos ir sudėties, todėl galimas padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant SNOR, pavojus sietinas su visais preparatais, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad pasaulyje vien vaisto pradininko pagaminti preparatai buvo vartojami apytikriai daugiau kaip 50 milijonų pacientų metų, o per pastarąjį dešimtmetį ES – maždaug 6,8 milijonų pacientų metų. PRAC laikėsi nuomonės, jog su ambroksoliu ir bromheksinu siejamų SNOR pavojų patvirtinantys duomenys yra neįtikinami.

Daugelis pacientų, kuriems pasireiškė SNOR, tam tikrą laiką iki nepageidaujamo reiškinio pradžios vartoja įvairius mukolitikus arba sekretolitikus. Dažniausiai tokie pacientai tuo pat metu vartoja keletą vaistų, todėl įvertinti priežastingumą sunku. Kadangi kartais SNOR prasideda nuo į gripą panašių simptomų, kai kurie pacientai taip pat gali pradėti vartoti ambroksolį ar bromheksiną šiems simptomams palengvinti, o tipinės odos reakcijos pasireiškia vėliau, todėl ambroksolis ar bromheksinas gali būti įtariamai dėl SNOR. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, jog mažai tikėtina, kad reakciją galėtų sukelti vaistai, pradėti vartoti likus mažiau nei 4 dienoms arba daugiau kaip 8 savaitėms iki reakcijos pradžios. Daugelio reakcijų į vaistą negalima atskirti nuo natūralių ar infekcijos sukeltų išbėrimų, todėl dažnai tokiais atvejais nustatoma neteisinga diagnozė. Vis dėlto greitas sunkių reakcijų atpažinimas ir ankstyvas jas sukeliančio vaisto vartojimo nutraukimas yra svarbiausias veiksnys siekiant kuo labiau sumažinti sergamumą ir mirtingumą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Iš rinkodaros leidimo turėtojo pateiktos su saugumu susijusios informacijos iš *Eudravigilance* duomenų bazės ir literatūros analizės matyti, kad pagal įvairias indikacijas vartojami ambroksolio ir bromheksino preparatai susiję su pranešimais apie rimtas nedelsiant prasidėjusios padidėjusio jautrumo reakcijas. Be to, sekretolinitei terapijai bei KKSS ir BPK profilaktikai ar gydymui skirti ambroksolio preparatai siejami su uždelstomis padidėjusio jautrumo reakcijomis be sunkaus odos pažeidimo. Tačiau šios nepageidaujamos reakcijos jau išvardytos daugumos preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, preparato informaciniuose dokumentuose, o atlikus pagal išplėstines standartizuotas MedDra terminų, kurie gali būti susiję su padidėjusiu jautrumu, grupes (angl. *SMQ Hypersensitivity (broad)*) atrinktų nepageidaujamų reiškinų, apie kuriuose pranešama dažniausiai, analizę, naujų nerimą keliančių klausimų nenustatyta. Remiantis šiais duomenimis, laikomasi nuomonės, jog visų amžiaus grupių pacientų (vaikų, suaugusiųjų ir senyvų žmonių) jautrumas su numanomu padidėjusiu jautrumu susijusiam nepageidaujamam ambroksolio arba bromheksino poveikiui tikriausiai yra panašus.

2012–2014 m. padažnėjo pranešimai apie anafilaksines reakcijas, siejamas su ambroksoliu. Tačiau, atsižvelgiant į pranešimų datas, 40 pranešimų iš visų 119 su originaliu vaistu susijusių pranešimų, pateiktų nuo pirmo rinkodaros leidimo suteikimo, originalių vaistų rinkodaros leidimo turėtojai dviem serijomis atsiuntė Kinijos sveikatos priežiūros institucijai. Pranešimų padaugėjo po to, kai Kinijoje buvo įgyvendintas naujas farmakologinį budrumą reglamentuojantis teisės aktas; tai galėjo turėti įtakos pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas skaičiui, bet tai nesusiję su naujais nerimą keliančiais saugumo klausimais.

## Veiksmingumo klausimai

Klinikiniams tyrimams, kurie buvo atliekami 6-9-ajame dešimtmečiuose kuriant preparatus, kurių sudėtyje yra bromheksino ir ambroksolio, buvo taikoma daug mažiau standartų, nei reikalaujama šiuo metu, ir jie atitiktų ne visus šiuolaikinius reikalavimus, susijusius su patvirtintomis vertinamosiomis baigtimis, patvirtinimu statistiniais duomenimis ir gerąja klinicine praktika (GKP). Šie tyrimai sudaro didžiąją turimų įrodymų dalį, ypač tų duomenų, kuriais pagrįstos suteikiant pirmą rinkodaros leidimą patvirtintos indikacijos (pvz., sekretolitinės terapijos indikacija). Be to, PRAC taip pat aptarė visus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus vėliau atliktus tyrimus. Atliekant kvėpavimo ligų, ypač nerimtų ligų, kurių sukeltamų simptomų baigtis yra nuspėjama, tyrimus, dažnai pasireiškia stiprus placebo efektas. Be to, sunku apibrėžti atitinkamas klinikinės vertinamasias baigtis ir įvertinti šių ligų simptomus (Rubin, 2007). PRAC apsvarstė visus šiuos veiksnius peržiūrėdamas turimus duomenis apie preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, veiksmingumą. Pripažįstama, kad dauguma indikacijų pagrįstos senais tyrimais, kurie turi tam tikrą apribojimų ir trūkumų. Atliekant kai kuriuos tyrimus, nepavyko įrodyti, kad ambroksolio ar bromheksino poveikis labai skiriasi nuo placebo, o atlikus kitus tyrimus, reikšmingų skirtumų nustatyta tik pagal kai kurias iš tirtų vertinamųjų baigčių. Vis dėlto pateikti ambroksolio ir bromheksino tyrimų duomenys buvo teigiami, nors ir negausūs. Pripažįstama, kad klinikiniai duomenys, surinkti atliekant tyrimus su vaikais, yra neįtikinami – dėl vaikų populiacijos heterogeniškumo ir mažesnio tyrimuose dalyvavusių vaikų skaičiaus. Taip pat pripažįstama, kad su duomenų aibe susiję apribojimai ir neaiškumai trukdo padaryti tvirtas išvadas dėl veiksmingumo. Dėl šių priežasčių tyrimai, kurie buvo atlikti po pirmo rinkodaros leidimo išdavimo, nesuteikia naujų reikšmingų mokslinių duomenų apie šių preparatų veiksmingumą.

## Naudos ir rizikos įvertinimas

Svarstydamas duomenis, patvirtinančius nerimą keliančius saugumo klausimus, PRAC laikėsi nuomonės, kad preparatai, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, yra susiję su pranešimais apie nedelsiant ir vėliau pasireiškusio padidėjusio jautrumo, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, anafilaksinių reakcijų, įskaitant anafilaksinį šoką, taip pat angioedemos, prurito, išbėrimo ir urtikarijos atvejus. Vis dėlto PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad nustatytą pranešimų apie anafilaksines reakcijas į preparatus, kurių sudėtyje yra ambroksolio, skaičiaus padidėjimą tikriausiai lėmė tai, kad Kinijoje įgyvendintas naujas farmakologinį budrumą reglamentuojantis teisės aktas ir kad tai nesusiję su nauju nerimą keliančiu saugumo klausimu. Kalbant apie su SNOR siejamas uždelstas padidėjusio jautrumo reakcijas, prieita prie išvados, kad keletas atvejų tikrai susiję su ambroksoliu. Remdamasis pranešimų apie individualius atvejus vertinimu ir atsižvelgdamas į šių reiškinių pobūdį, PRAC laikėsi nuomonės, jog yra pagrįsta galimybė, kad visi preparatai, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, įskaitant sudėtinius preparatus, susiję su padidėjusiu SNOR pavojumi. Vis dėlto, atsižvelgiant apytikrą šių vaistų vartojimo mastą, bendras pranešimų skaičius yra labai nedidelis, be to, šiais atvejais nustatyta daug iškraipančiųjų veiksnių, todėl šių riziką patvirtinantys duomenys yra neįtikinami.

PRAC laikėsi nuomonės, kad galimą SNOR pavojų galima pakankamai sumažinti pasiūlytais preparato informacinių dokumentų pakeitimais, kuriais pacientai ir juos slaugantys asmenys būtų informuoti apie šią riziką ir kurie suteiktų galimybę ankstyvame etape nustatyti SNOR požymius, o jiems pasireiškus – nedelsiant nutraukti gydymą. Taip pat PRAC rekomendavo preparato informaciniuose dokumentuose suderinti terminus, susijusius su padidėjusio jautrumo reakcijomis. Be to, būsimuose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose (PSUR) reikės pateikti išsamią kiekvieno SNOR atvejo analizę. Dėl šios priežasties PSUR pateikimo ciklą reikia sutrumpinti iki 3 metų, kad būtų galima periodiškai peržiūrėti šias analizes.

Dėl preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, veiksmingumo PRAC priėjo prie išvados, kad nors buvo pateikti negausūs teigiami tyrimų duomenys, ambroksolio ir bromheksino veiksmingumą patvirtinantys duomenys turi keletą apribojimų ir trūkumų. Tai nėra netikėta, turint omeny

metodologinius sunkumus, kurių iškyla atliekant tyrimus šioje terapijos srityje, ir tuomet, kai buvo kuriami pirmi ambroksolio ir bromheksino preparatai, įrodymams taikytus standartus ir keltus reikalavimus.

Atsižvelgdamas į šiuos apribojimus ir neįtikinamus farmakologinio budrumo duomenis, kuriais siekta patvirtinti saugumo problemos aktualumą, PRAC, remdamasis turimais duomenimis, negalėjo padaryti išvados, kad, esant įvairioms indikacijoms, minėtų vaistų keliama rizika yra didesnė už jų naudą. Taip pat PRAC apsvaustė turimus vaikų populiacijos tyrimų duomenis. Dėl išsamesnių duomenų stokos suskirstyti šiuos pacientus į smulkesnes amžiaus grupes nebuvo galimybės. Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad turimų duomenų nepakanka siekiant pagrįsti pasiūlymą į preparato informacinius dokumentus įtraukti su amžiumi susijusius papildomus apribojimus.

Be to, PRAC aptarė poreikį atlikti poregistracinius tyrimus ir priėjo prie išvados, kad atlikus tokius tyrimus, tikriausiai nepavyks surinkti naujos patikimos informacijos, kuria remiantis būtų galima padaryti tikslesnes išvadas. Vis dėlto reikėtų nustatyti trumpesnę PSUR pateikimo ciklą, kad būtų galima ir toliau periodiškai peržiūrėti naujai gaunamus duomenis apie šių preparatų naudos ir rizikos santykį.

PRAC atsižvelgė į Pediatrijos komiteto (PDCO) pateiktą informaciją, kad ambroksolio ir bromheksino vartojimo pediatrijos srities klinikinėje praktikoje ypatumai labai skiriasi įvairiose ES šalyse. Remdamiesi savo klinicine patirtimi, PDCO nariai laikėsi nuomonės, kad vaikų iki 2 metų grupėje nėra poreikio vartoti šiuos preparatus pagal šią indikaciją. Taip pat, PDCO nuomone, gydant KKSS, šiems preparatams nebeteikiama pirmenybė.

Atsižvelgdamas į visą tai, PRAC priėjo prie išvados, kad peržiūretais duomenimis galima pagrįsti preparato informacinių dokumentų pakeitimus, kuriais numatyta atsižvelgti į sunkių nepageidaujamų odos reakcijų pavojų, ir kad, remiantis turimais duomenimis, papildomi amžiaus apribojimai, kuriais siekta atsižvelgti į abejones dėl preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, naudos ir rizikos santykio, yra nepagrįsti.

### **Bendra išvada ir priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC aptarė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, kuri buvo pradėta įvertinus farmakologinio budrumo duomenis;
- PRAC peržiūrėjo visus duomenis, kurie buvo pateikti siekiant patvirtinti preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, saugumą ir veiksmingumą, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis ir ekspertų nuomonę;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog su ambroksoliu ir bromheksinu siejamų SNOR pavojaus galimybė yra pagrįsta;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog ambroksolis ir bromheksinas susiję su didesniu padidėjusio jautrumo reakcijų pavojumi;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad SNOR pavojaus klausimą reikėtų spręsti į preparato informacinius dokumentus įtraukiant informaciją ir įspėjimą apie tokį pavojų, kad pacientai ir juos slaugantys asmenys atpažintų pirmuosius SNOR simptomus ir, pastebėję tokius požymius, nedelsdami nutrauktų gydymą juos sukėlusiu vaistu;

- PRAC laikėsi nuomonės, kad turimų duomenų nepakanka naujiems amžiaus apribojimams pagrįsti;

todėl PRAC rekomenduoja keisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, rinkodaros leidimų sąlygas; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede.

Dėl šios priežasties PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti pirmiau minėti išsamūs preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

## **2 – Peržiūrėta CMD(h) nuomonė**

PRAC peržiūrėjo visus turimus su vaistinių preparatų saugumu ir veiksmingumu susijusius duomenis, kurie buvo pateikti, siekdamas įvertinti galimą naujų nerimą keliančių saugumo klausimų poveikį nustatytam įregistruotų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykiui. Apsvarsčiusi peržiūrėtą PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendroms PRAC mokslinėms išvadoms ir sutarė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ambroksolio ir bromheksino, rinkodaros leidimų sąlygas reikia keisti. CMD(h) apsvairstė PRAC rekomendaciją, kurioje nurodyta, kad turimų duomenų nepakanka siekiant įrodyti, kad nustatytas naudos ir rizikos santykis pasikeitė, bet turi būti įgyvendinti III priede išdėstyti rekomenduojami preparato informacinių dokumentų 4.4 ir 4.8 skyrių pakeitimai. Tik šie pakeitimai, kurie buvo patvirtinti ir įtraukti į CMD(h) nuomonę, yra teisiškai privalomi ir turi būti įgyvendinti valstybėse narėse.