

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## **Znanstveni zaključki**

Na podlagi ocene delovnega poročila PSUR za zdravila, ki vsebujejo ambroksol, z začetkom januarja 2012 in vlog za sledenje ter dejavnosti za zaznavanje signalov je belgijski pristojni nacionalni organ (FAMHP) ugotovil povečano število poročil o preobčutljivostnih reakcijah med letoma 2012 in 2014. Na podlagi poročil o hudih kožnih neželenih učinkih ter ocene razmerja med tveganji in koristmi pri otrocih, mlajših od šest let, so sklenili, da so dokazi glede učinkovitosti sekretolitične terapije pri tej starostni skupini nezadostni (čeprav ne kažejo na drugačen varnostni profil), kar posledično kaže na negativno razmerje med tveganji in koristmi. Ker je ambroksol presnovek bromheksina in preobčutljivostne reakcije niso odvisne od odmerka absorbiranega alergena, je organ FAMHP menil, da bi lahko potrjeno tveganje za te reakcije pri ambroksolu veljalo tudi za zdravila, ki vsebujejo bromheksin.

Na podlagi zgornjih podatkov je organ FAMHP 4. aprila 2014 obvestil Evropsko agencijo za zdravila o svoji odločitvi, da bo sprožil napotitveni postopek in odbor PRAC v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES zaprosil za priporočilo o tem, ali je razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil pri odobrenih indikacijah še vedno pozitivno ter ali naj se dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali odvzamejo.

Po preučitvi priporočila odbora PRAC z dne 9. januarja 2015 je skupina CMDh 25. februarja 2015 z večino glasov sprejela stališče, da je treba dovoljenja za promet z zadevnimi zdravili spremeniti. Stališče skupine CMDh je bilo posredovano Evropski komisiji. Med odločanjem na sestanku Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini so nekatere države članice sprožile nova vprašanja tehnične narave, za katere so menile, da v priporočilu odbora PRAC in stališču skupine CMDh niso bila obravnavana v zadostni meri. Na podlagi zgoraj navedenega sta bila priporočila odbora PRAC in stališče skupine CMDh vrnjena Agenciji v ponovno preučitev.

Zdravila, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, so bila v državi članici Evropske unije prvič odobrena leta 1978 oziroma 1963, trenutno pa so odobrena v vseh državah članicah EU (vključno z Norveško in Islandijo), razen v Združenem kraljestvu. Odobrene indikacije za ambroksol, kot je navedeno v glavnem podatkovnem listu imetnika dovoljenja za originator, so sekretolitična terapija, profilaksa in zdravljenje sindroma respiratorne stiske pri dojenčkih, profilaksa in zdravljenje pooperacijskih bronhopulmonalnih zapletov ter lajšanje bolečine pri akutno bolečem žrelu. Odobrene indikacije za bromheksin, kot je navedeno v glavnem podatkovnem listu imetnika dovoljenja za originator, so sekretolitična terapija, spremembe v tvorbi ali izločanju sluzi (akutni in kronični sinusitis) ter Sjögrenov sindrom. Vse indikacije niso odobrene v vseh državah članicah EU. Poleg tega sta se ambroksol in bromheksin v nekaterih državah članicah EU odobrila za indikacijo bolezni dihal v kombinacijah z različnimi zdravilnimi učinkovinami s fiksnim odmerkom. Ta zdravila so v državah članicah EU kontraindicirana pri različnih podskupinah pediatrične populacije. Ambroksol in bromheksin se v več formulacijah in z različnimi izmišljenimi imeni trži za peroralno, nazalno, oralno, intravensko in rektalno uporabo. Zdravila, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, se izdajajo bodisi brez recepta bodisi le na recept.

## **1 – Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC**

### **Vprašanja glede varnosti**

#### **Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)**

Varnostni podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, iz sistema Eudravigilance in literature, vključujejo skupno približno 300 poročil o primerih suma na SCAR, od katerih jih ima mnogo morebitne zavajajoče dejavnike. Štiri primere SCAR iz sistema Eudravigilance in tri druge primere iz literature so ocenili kot povezane z ambroksolom. Odbor PRAC je menil, da obstaja

možnost, da sta ambroksol in bromheksin povezana z resnimi preobčutljivostnimi reakcijami zapoznelega tipa, povezanimi s SCAR. Preobčutljivostne reakcije niso odvisne od odmerka in formulacije, zato morebitno tveganje za razvoj preobčutljivostnih reakcij, vključno s SCAR, velja za vsa zdravila, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin. Odbor PRAC je ugotovil, da je ocena globalne izpostavljenosti samo zdravilom originatorjem več kot 50 milijonov bolnikovih let, v zadnjem desetletju v EU pa približno 6,8 milijona bolnikovih let. Odbor PRAC je menil, da so dokazi o tveganju za SCAR, povezanem z ambroksolom in bromheksinom, šibki.

Mnogi bolniki s SCAR pred pojavom neželenega dogodka v zadevnem časovnem obdobju prejemajo različne mukolitične ali sekretolitične učinkovine. Najpogosteje ti bolniki prejmejo številna sočasna zdravila, zato je ocena vzročnosti težavna. Ker se SCAR včasih začne z gripi podobnimi simptomi, lahko nekateri bolniki začnejo jemati tudi ambroksol ali bromheksin za lajšanje teh simptomov, čeprav se značilne kožne reakcije pojavijo pozneje, zato se morda ambroksol ali bromheksin obravnavata kot povzročitelja. Treba je omeniti, da zdravila, ki se uvedejo manj kot 4 dni ali več kot 8 tednov pred začetkom reakcije, niso verjetni povzročitelji. Mnogih reakcij na zdravila ni mogoče razlikovati od naravnih reakcij ali izbruhov, ki jih povzroča okužba, zato je napačna diagnoza pogosta. Vendar sta takojšnje prepoznavanje hudih reakcij in zgodnja prekinitev jemanja povzročitelja najpomembnejša dejavnika pri zmanjševanju obolevnosti in umrljivosti.

#### Preobčutljivostne reakcije

Analiza varnostnih podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, iz sistema Eudravigilance in literature, kaže, da so bile formulacije ambroksola in bromheksina pri različnih indikacijah povezane s poročili o takojšnjih resnih preobčutljivostnih reakcijah. Poleg tega so bile formulacije ambroksola, indicirane za sekretolitično terapijo in profilakso ali zdravljenje IRDS ter PPC, povezane z zapoznelimi preobčutljivostnimi reakcijami brez hude kožne poškodbe. Vendar so ti neželeni učinki že navedeni v informacijah o zdravilu, ki veljajo za večino zdravil, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, analiza najpogosteje poročanih neželenih dogodkov, izbranih na podlagi (široke) opredelitve SMQ za preobčutljivost, pa ni pokazala novih zadržkov v zvezi z varnostjo. Na podlagi teh podatkov so menili, da je dovzetnost vseh starostnih skupin (pediatričnih, odraslih in starejših) za domnevne, s preobčutljivostjo povezane neželene učinke ambroksola ali bromheksina verjetno podobna.

Med letoma 2012 in 2014 so opazili povečanje pogostosti poročanja o anafilaktičnih reakcijah, povezanih z ambroksolom. Pri pregledu datumov teh poročil pa so ugotovili, da je od prve odobritve dovoljenja za promet z zdravilom 40 od skupno 119 poročil za originator imetniku dovoljenja za promet z originatorjem teh zdravil v dveh serijah poslal kitajski zdravstveni organ. To povečanje poročanja je posledica uvedbe novega farmakovigilančnega predpisa na Kitajskem, ki je morda vplival na poročanje neželenih učinkov in ne predstavlja novega varnostnega zadržka.

#### Vprašanja glede učinkovitosti

Klinične študije, izvedene med razvojem bromheksina in ambroksola v času med 50-imi in koncem 80-ih let prejšnjega stoletja, so bile precej manj standardizirane, kot je zahtevano danes, zato delno ne izpolnjujejo sodobnih zahtev glede validiranih opazovanih dogodkov, statistične potrditve ali dobre klinične prakse. Te študije sestavljajo večino razpoložljivih dokazov, zlasti pri indikacijah, ki so bile odobrene na začetku (npr. sekretolitična indikacija). Poleg tega je odbor PRAC preučil vse študije, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili in so bile opravljene v zadnjem času. V študijah, ki preučujejo bolezni dihal, predvsem neresna, samoomejujoča stanja, pogosto opažajo velik učinek placeba. Poleg tega sta opredelitev zadevnih kliničnih opazovanih dogodkov in meritev simptomov teh stanj težavna (Rubin, 2007). Odbor PRAC je pri svojem pregledu razpoložljivih podatkov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, upošteval vse te elemente. Prav tako je upošteval, da je večina indikacij podprta s starimi študijami, kar pomeni omejitve in pomanjkljivosti. Nekatera

preskušanja niso uspela pokazati pomembne razlike med ambroksolom ali bromheksinom in placebom, druga pa so pomembno razliko pokazala samo pri nekaterih preiskovanih opazovanih dogodkih. Kljub temu so pri ambroksolu in bromheksinu poročali o zmernih, vendar pozitivnih rezultatih. Znano je, da so zaradi heterogenosti in manjšega števila vključenih otrok klinični dokazi iz študij pri otrocih šibkejši. Znano je tudi, da omejitve in negotovosti, povezane z naborom podatkom, ovirajo pripravo grobih zaključkov o učinkovitosti. Zato študije, opravljene po prvotnem dovoljenju za promet z zdravilom, ne zagotavljajo novih pomembnih znanstvenih podatkov o učinkovitosti zdravil.

### **Ocena razmerja med tveganji in koristmi**

Na podlagi podatkov, ki podpirajo varnostne zadržke, je odbor PRAC menil, da so zdravila, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, povezana s poročili o primerih takojšnje in zapoznele preobčutljivosti, kot so preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, angioedem, srbenje, izpuščaji in urtikarija. Vendar je sklepal, da je opaženo povečanje poročanja o anafilaktičnih reakcijah na zdravila, ki vsebujejo ambroksol, verjetno artefakt, ki je posledica uvedbe novega farmakovigilančnega predpisa na Kitajskem, in ne predstavlja novega varnostnega zadržka. Nekaj primerov zapoznelih preobčutljivostnih reakcij, povezanih s SCAR, so ocenili kot zagotovo povezane z ambroksolom. Na podlagi ocene posameznih poročil o primerih in glede na naravo teh dogodkov je odbor PRAC menil, da obstaja možnost, da so vsa zdravila, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, povezana s povečanim tveganjem za SCAR, vključno s kombiniranimi zdravili. Vendar je splošni delež poročanja zelo majhen, če se upošteva ocena izpostavljenosti in obstaja prisotnost mnogih zavajajočih dejavnikov v teh primerih, zato so dokazi, ki podpirajo to tveganje, šibki.

Odbor PRAC je menil, da se lahko morebitno tveganje za SCAR zadostno obravnava s predlaganimi spremembami informacij o zdravilu, ki bodo negovalce in bolnike obveščale o tveganju, omogočale zgodnje prepoznavanje znakov SCAR in opozarjale na takojšnjo prekinitve jemanja, če se taki znaki pojavijo. Poleg tega je odbor PRAC priporočil, da se v informacijah o zdravilu izrazi, povezani s preobčutljivostnimi reakcijami, uskladijo. Poleg tega je treba primere SCAR v prihodnjih poročilih PSUR podrobno analizirati. Posledično je treba cikel za predložitev poročila PSUR skrajšati na trikrat na leto, da bo mogoče pogosto pregledovati te analize.

Glede učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, je odbor PRAC zaključil, da imajo dokazi o učinkovitosti ambroksola in bromheksina kljub zmerno pozitivnim rezultatom mnoge omejitve in pomanjkljivosti. To ni nepričakovano glede na metodološke izzive, povezane s tem terapevtskim področjem, in dokazne standarde ter zahteve v času prvega razvoja teh zdravil.

Upoštevajoč te omejitve skupaj s šibkimi dokazi o varnostnih zadržkih iz farmakovigilančnih podatkov odbor PRAC na podlagi razpoložljivih dokazov ni mogel zaključiti, ali so tveganja pri različnih indikacijah večja od koristi. Odbor PRAC je prav tako upošteval razpoložljive podatke pri pediatrični populaciji. Stopnja dokazov ni omogočala nadaljnje stratifikacije po starostnih skupinah. Odbor PRAC je zato zaključil, da razpoložljivi dokazi niso upravičili uvedbe dodatnih, za starost specifičnih omejitev v informacije o zdravilu.

Poleg tega je odbor PRAC razpravljal o potrebi po izvedbi študij po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom in zaključil, da iz tovrstnih študij verjetno ne bi pridobili novih grobih informacij, ki bi omogočile izpeljavo dokončnejših zaključkov. Vendar pa je treba vpeljati krajši cikel za predložitev poročila PSUR, da se bodo še naprej redno pregledovali razpoložljivi podatki o razmerju med tveganji in koristmi zdravil.

Odbor PRAC je upošteval nasvet pediatrične komisije (PDCO), da se uporaba ambroksola in bromheksina v klinični praksi v EU precej razlikuje. Na podlagi kliničnih izkušenj je komisija PDCO menila, da ni potrebe po uporabi teh zdravil za to indikacijo pri otrocih, mlajših od dveh let. Komisija PDCO je prav tako menila, da ta zdravila niso več prednostna možnost pri zdravljenju IRDS.

Upoštevajoč vse zgornje podatke je odbor PRAC zaključil, da pregledani podatki podpirajo spremembe informacij o zdravilu, in sicer tako, da se vanje vključi tveganje hudih kožnih neželenih učinkov, in da dodatne omejitve glede starosti, ki odražajo pomisleke o razmerju med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, niso upravičene na podlagi razpoložljivih podatkov.

### **Splošni zaključki in podlaga za revidirano priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov predložena za zdravila, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin;
- odbor PRAC je pregledal vse podatke, predložene v podporo varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, vključno z vlogami imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom in mnenji strokovnjakov;
- odbor PRAC je menil, da obstaja možnost tveganja za SCAR, povezanega z ambroksolom in bromheksinom;
- odbor PRAC je menil, da sta ambroksol in bromheksin povezana s povečanim tveganjem preobčutljivostnih reakcij;
- odbor PRAC je menil, da je treba tveganje za SCAR obravnavati tako, da se v informacije o zdravilu vključi opozorilo za bolnike in negovalce, kako prepoznati prodromske znake SCAR in da je treba takoj prekiniti zdravljenje, če se taki znaki pojavijo;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki niso zadostni za upravičenje novih starostnih omejitev;

odbor PRAC je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin ter so navedena v Prilogi I, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k revidiranemu priporočilu odbora PRAC.

Posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo zgornje podrobne spremembe informacij o zdravilu.

## **2 – Revidirano stališče skupine CMDh**

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive predložene podatke v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo zdravil, da bi ocenil morebitni vpliv novih varnostnih zadržkov na ugotovljeno razmerje med tveganji in koristmi odobrenih zdravil. Po preučitvi revidiranega priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala z njegovimi splošnimi znanstvenimi zaključki in menila, da je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin, spremeniti. Skupina CMDh je upoštevala priporočilo odbora PRAC, da razpoložljivi dokazi niso zadosten razlog za spremenjeno razmerje med tveganji in koristmi, pod pogojem, da se po priporočilih spremenita poglavji 4.4 in 4.8 informacij o zdravilu, kot je pojasnjeno v Prilogi III. Samo te spremembe, ki jih sprejme skupina CMDh in jih vključi v svoje stališče, so pravno zavezujoče in jih morajo države članice izvesti.