

**Dodatak II**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Nakon ocjene radne skupine za podjelu posla za periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR) za lijekove koji sadrže ambroksol započetu u siječnju 2012. te naknadnih prijava kao i aktivnosti za otkrivanje signala, belgijsko nacionalno nadležno tijelo (AFMPS) utvrdilo je povećanje broja prijava reakcija preosjetljivosti tijekom razdoblja od 2012. do 2014., prijava teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions* – SCAR). Nadalje, nakon ocjene koristi i rizika u djece mlađe od šest godina isto tijelo zaključilo je da, iako nema indikacija za različite profile sigurne primjene, u ovoj dobnoj skupini nema dovoljno dokaza djelotvornosti u sekretolitičkoj terapiji, što rezultira negativnim omjerom koristi i rizika. Budući da je ambroksol metabolit bromheksina, a reakcije preosjetljivosti ne ovise o dozi apsorbirane alergenske tvari, AFMPS je zaključio da su, s obzirom na te reakcije, svi rizici potvrđeni kod primjene ambroksola prisutni i kod primjene lijekova koji sadrže bromheksin.

U svjetlu prethodno navedenoga, dana 4. travnja 2014. AFMPS je obavijestio Europsku agenciju za lijekove o svojoj odluci da dostavi postupak upućivanja kako bi zatražio preporuku PRAC-a sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ o tome je li omjer između koristi i rizika za te proizvode i dalje pozitivan u odobrenim indikacijama te je li odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže ambroksol i bromheksin potrebno održati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili oduzeti.

Dana 25. veljače 2015., nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a od 9. siječnja 2015., CMDh je većinski usvojio stajalište da je odobrenja za stavljanje dotičnih lijekova u promet potrebno izmijeniti. Stajalište CMDh-a prosljeđeno je Europskoj komisiji. Tijekom postupka donošenja odluke, na sjednici Stalnog odbora za lijekove za humanu uporabu, neke su države članice istaknule nova pitanja tehničke naravi za koja su smatrale da se u preporuci PRAC-a i stajalištu CMDh-a nisu riješila na zadovoljavajući način. U tom svjetlu, preporuka PRAC-a i stajalište CMDh-a upućeni su Agenciji radi daljnjeg razmatranja.

Lijekovi koji sadrže ambroksol i bromheksin po prvi su put registrirani u državi članici Europske unije (EU) 1978., odnosno 1963., te su sada odobreni u svim državama članicama EU-a (kao i u Norveškoj i na Islandu), osim Ujedinjene Kraljevine. Odobrene indikacije za ambroksol, koje su navedene u Listi ključnih podataka tvrtke za izvorni lijek, obuhvaćaju sekretolitičku terapiju, profilaksu i terapiju dječjeg respiratornog distres sindroma (engl. *Infant Respiratory Distress Syndrome* – IRDS), profilaksu i liječenje post-operativnih bronhopulmonarnih komplikacija (engl. *post-operative bronchopulmonary complications* – PPC) i ublažavanje boli u slučaju akutne grlobolje. Odobrene indikacije za bromheksin, koje su navedene u Listi ključnih podataka tvrtke za izvorni lijek, obuhvaćaju sekretolitičku terapiju, izmjenu u stvaranju ili eliminaciji mukusa (akutnog i kroničnog sinusitisa) i Sjögrenova sindroma. Nisu sve indikacije odobrene u svim državama članicama EU-a. Nadalje, ambroksol i bromheksin odobreni su u pojedinim državama članicama EU-a u indikacijama za bolesti dišnih putova u kombinacijama fiksni doza s različitim djelatnim tvarima. Ovi su proizvodi kontraindicirani u različitim podskupinama pedijatrijskih populacija u državama članicama EU-a. Ambroksol i bromheksin u prometu su u nekoliko formulacija za oralnu, nazalnu, oromukozalnu, intravenoznu ili rektalnu primjenu pod različitim izmišljenim nazivima. Lijekovi koji sadrže ambroksol i bromheksin dostupni su kao bezreceptni lijekovi, te kao lijekovi koji se izdaju samo na liječnički recept.

## 1 – Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

### Pitanje sigurne primjene

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Informacije o sigurnoj primjeni koje je dostavio nositelj odobrenja, iz ispitivanja Eudravigilance i iz literature obuhvaćaju izvješća o ukupno otprilike 300 slučajeva sumnje na SCAR-ove, od kojih mnogi imaju moguće latentne zajedničke uzroke. Četiri slučaja SCAR-ova preuzeta iz ispitivanja

Eudravigilance i tri druga slučaja iz literature ocijenjena su kao povezana s ambroksolom. PRAC je zaključio da postoji opravdana mogućnost da su ambroksol i bromheksin povezani s teškim odgođenim reakcijama preosjetljivosti povezanim sa SCAR-ovima. Reakcije preosjetljivosti nisu ovisne o dozi i formulaciji, te je stoga mogući rizik od razvijanja reakcija preosjetljivosti, uključujući SCAR-ove, zajednički svim lijekovima koji sadrže ambroksol i bromheksin. PRAC je napomenuo kako je procijenjeno izlaganje samo lijekovima koji sadrže izvorni lijek na svjetskoj razini više od 50 milijuna bolesnika godišnje, te u EU-u tijekom posljednjeg desetljeća, otprilike 6,8 milijuna bolesnika godišnje. PRAC je zaključio da je rizik od SCAR-ova povezan s ambroksolom i bromheksinom slab.

Mnogi bolesnici sa SCAR-om primaju različite mukolitike i sekretolitike tijekom relevantnog vremenskog razdoblja prije nastupanja nuspojava. U većini slučajeva ti bolesnici primaju istovremeno niz lijekova, te je ocjena kauzalnosti otežana. Budući da SCAR-ovi ponekad započinju simptomima sličnima gripi, pojedini bolesnici mogu također započeti terapiju ambroksolom ili bromheksinom kako bi se uklonili ti simptomi, a tipične kožne reakcije pojavljuju se kasnije, pa se ambroksol ili bromheksin mogu smatrati sumnjivim lijekovima. Nije izgledno da su odgovorni bezreceptni lijekovi s čijom je terapijom započeto manje od 4 dana ili više od 8 tjedana prije nastupanja reakcije. Mnoge reakcije na lijekove ne mogu se razlikovati od izbijanja koja prirodno nastupaju ili koja su izazvana infekcijama, te je stoga česta pogrešna dijagnoza. No brzo prepoznavanje ozbiljnih nuspojava i rano ustezanje kauzativnih sredstava najvažniji je čimbenik za smanjivanje morbiditeta i mortaliteta.

#### Reakcije preosjetljivosti

Analiza informacija o sigurnoj primjeni koje je dostavio nositelj odobrenja, iz ispitivanja Eudravigilance i literature pokazuje da su formulacije ambroksola i bromheksina u svojim različitim indikacijama povezane s prijavama teških neposrednih reakcija preosjetljivosti. Nadalje, formulacije ambroksola indicirane u sekretolitčkoj terapiji i profilaksi ili liječenju IRDS-a i PPC-a povezane su s reakcijama preosjetljivosti s odgođenim nastupanjem bez teških ozljeda kože. No te nuspojave već su navedene u informacijama o lijeku za većinu lijekova koji sadrže ambroksol i bromheksin, te u analizi najčešće prijavljenih nuspojava koje su odabrane postupkom SMQ za preosjetljivost (prošireni podaci) nije utvrđen nikakav nov razlog za zabrinutost u pogledu sigurne primjene lijeka. Na temelju tih podataka smatra se da je podložnost svih dobnih skupina (pedijatrijskih bolesnika, odraslih i starijih) mogućim neželjenim nuspojavama povezanim s preosjetljivošću na ambroksol ili bromheksin vjerojatno slična.

Uočena je veća učestalost prijavljivanja anafilaktičkih reakcija tijekom razdoblja od 2012. do 2014 povezanih s ambroksolom. No promatrajući datum prijave, vidi se da je 40 od ukupno 119 prijava za izvorni lijek, podnesenih od trenutka izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelju odobrenja za izvorni lijek ovih proizvoda poslalo u dvije skupine kinesko nadležno zdravstveno tijelo. Ovo povećanje prijava uslijedilo je nakon provedbe novih propisa na području farmakovigilancije u Kini što je moglo utjecati na prijavljivanje nuspojava u Kini, te ne predstavlja nov razlog za zabrinutost u pogledu sigurne primjene lijeka.

#### Pitanje djelotvornosti

Klinička ispitivanja provedena tijekom razvojne faze lijekova bromheksin i ambroksol između 1950-ih i 1980-ih bila su daleko manje standardizirana nego što je to potrebno danas te ne udovoljavaju u potpunosti suvremenim zahtjevima vezanima uz potvrđene završne točke, statističke potvrde ili dobru kliničku praksu (DKP). One čine većinu dostupnih dokaza, posebno u indikacijama koje su odobrene prve (npr. sekretolitička indikacija). Nadalje, PRAC je razmotrio i sve nedavno provedene studije koje je dostavio nositelj odobrenja. Često je uočen veliki placebo učinak u ispitivanjima koja su istraživala respiratorna stanja, a posebice ne-ozbiljna, samoograničavajuća stanja. Osim toga, definicija relevantnih kliničkih završnih točaka i mjerenje simptoma u tim stanjima zahtjevni su (Rubin, 2007.). PRAC je razmotrio sve te elemente prilikom svog pregleda dostupnih podataka o djelotvornosti lijekova koji sadrže ambroksol i bromheksin. Potvrđeno je da je većina indikacija podržana starim ispitivanjima

koja sadrže ograničenja i nedostatke. Pojedina ispitivanja nisu uspješno utvrdila značajnu razliku između ambroksola ili bromheksina i placeba, dok su druga ispitivanja utvrdila značajnu razliku samo u nekim ispitanim završnim točkama. Bez obzira na navedeno, prijavljeni su ograničeni, no pozitivni rezultati za lijekove ambroksol i bromheksin. Potvrđeno je da su klinički dokazi dostupni iz ispitivanja provedenih u djece slabiji zbog heterogenosti i manjeg broja djece prijavljene u ispitivanjima. Također je prepoznato da ograničenja i nesigurnosti povezane sa skupom podataka otežavaju mogućnost donošenja detaljnih zaključaka o djelotvornosti. Zbog toga se u studijama provedenima nakon početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne pružaju novi značajni znanstveni podaci o djelotvornosti proizvoda.

### **Procjena koristi i rizika**

Prilikom razmatranja podataka koji podupiru pitanje sigurne primjene, PRAC je bio mišljenja da su lijekovi koji sadrže ambroksol i bromheksin povezani s prijavljenim slučajevima neposredne i odgođene preosjetljivosti, uključujući reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok, angioedem, pruritus (svrbež), osip i urtikariju. No PRAC je napomenuo da je uočeno povećanje u prijavljivanju anafilaktičkih reakcija za lijekove koji sadrže ambroksol vjerojatno artefakt koji je rezultat provedbe novih propisa na području farmakovigilancije u Kini te ne predstavlja novi razlog za zabrinutost u pogledu sigurne primjene. S obzirom na odgođene reakcije preosjetljivosti povezane sa SCAR-ovima, u nekoliko je slučajeva ocijenjeno da su sigurno povezani s ambroksolom. Na temelju ocjene pojedinačnih prijavljenih slučajeva, uzimajući u obzir prirodu ovih slučajeva PRAC je smatrao da postoji opravdana mogućnost da su svi lijekovi koji sadrže ambroksol i bromheksin povezani s povišenim rizikom SCAR-ova, uključujući i kombinirane lijekove. No cjelokupna stopa prijavljivanja vrlo je niska ako se uzme u obzir procijenjena izloženost te je prisutno mnogo latentnih zajedničkih uzroka u tim slučajevima, pa su stoga dokazi koji potvrđuju rizik slabi.

PRAC je smatrao da se mogući rizik od SCAR-ova može primjereno otkloniti predloženim izmjenama u informacijama o lijeku koje bi informirale pružatelje skrbi i bolesnike o riziku i omogućile ranu identifikaciju znakova SCAR-ova i trenutčan prekid liječenja ako oni nastupe. Nadalje, PRAC je preporučio usklađivanje termina povezanih s reakcijama preosjetljivosti u informaciji o lijeku. Osim toga, slučajeve SCAR-ova treba detaljno analizirati u budućim PSUR-ovima. Posljedično, ciklus PSUR-a treba skratiti na ciklus od 3 godine kako bi se te analize periodički pregledavale.

U vezi s djelotvornošću lijekova koji sadrže ambroksol i bromheksin, PRAC je zaključio da, iako su prijavljeni ograničeni pozitivni rezultati, dokazi o djelotvornosti ambroksola i bromheksina sadrže brojna ograničenja i nedostatke. Ovo nije neočekivano, uzimajući u obzir metodološke izazove prisutne u ovom terapijskom području te standarde i zahtjeve u pogledu dokaza u vrijeme razvoja tih lijekova.

Uzimajući u obzir ta ograničenja, zajedno sa slabim dokazima o problemu sigurne primjene prikupljenima iz farmakovigilancijskih podataka, PRAC nije mogao zaključiti na temelju dostupnih dokaza da rizici nadmašuju koristi u različitim indikacijama. PRAC je također razmotrio podatke prikupljene u pedijatrijskoj populaciji. Razina dokaza nije omogućila daljnju stratifikaciju po dobnim skupinama. Stoga je PRAC zaključio kako dostupni dokazi ne opravdavaju uvođenje daljnjih ograničenja specifičnih za dobnu skupinu u informaciju o lijeku.

Osim toga, PRAC je raspravljao o potrebi za provođenje studija nakon davanja odobrenja te zaključio da se takvim studijama vjerojatno ne bi stvorile nove detaljne informacije za donošenje jasnijih zaključaka. Međutim, trebao bi se uvesti kraći ciklus PSUR-a kako bi se moglo nastaviti periodičko pregledavanje podataka o omjeru koristi i rizika proizvoda koji postaju dostupni.

PRAC je uzeo u obzir savjet pedijatrijskog odbora (PDCO-a) kako primjena ambroksola i bromheksina značajno varira u pedijatrijskoj kliničkoj praksi diljem EU-a. Na temelju svojeg kliničkog iskustva, PDCO je bio mišljenja da nema potrebe za uporabu tih lijekova u ovoj indikaciji u djece mlađe od 2

godine. PDCO je također bio mišljenja da ti lijekovi više ne predstavljaju preferiranu terapijsku opciju za IRDS.

Uzimajući u obzir sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da pregledani podaci podržavaju izmjene informacije o lijeku kako bi se prikazao rizik ozbiljnih akutnih nuspojava te da daljnja dobna ograničenja koja trebaju naglašavati zabrinutost o omjeru koristi i rizika lijekova koji sadrže ambroksol i bromheksin nisu opravdana na temelju dostupnih podataka.

### **Opći zaključak i razlozi za pregledanu preporuku PRAC-a**

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ iz podataka za farmakovigilanciju za lijekove koji sadrže ambroksol i bromheksin;
- je PRAC pregledao sve podatke dostavljene u prilog sigurne primjene i djelotvornosti lijekova koji sadrže ambroksol i bromheksin, uključujući i prijave nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i informacije stručnjaka;
- je PRAC zaključio kako ne postoji opravdana mogućnost rizika od SCAR-ova povezanih s ambroksolom i bromheksinom;
- je PRAC zaključio kako su ambroksol i bromheksin povezani s povišenim rizikom od reakcija preosjetljivosti;
- je PRAC mišljenja kako rizik SCAR-ova treba riješiti njegovim uključivanjem u informacije o lijeku zajedno s upozorenjem kako bi bolesnici i pružatelji skrbi prepoznali prodrome SCAR-ova i prekinuli terapiju čim uoče takve znakove;
- je PRAC zaključio da dostupni podaci nisu dostatni kako bi se opravdala nova dobna ograničenja;

Stoga PRAC preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova koji sadrže ambroksol i bromheksin navedenih u Prilogu I. te za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III. pregledanoj preporuci PRAC-a.

Posljedično, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže ambroksol i bromheksin ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu prethodno navedene detaljne izmjene.

## **2 – Pregledano stajalište CMDh-a**

PRAC je pregledao sve dostupne podnesene podatke povezane sa sigurnošću i djelotvornošću lijekova kako bi ocijenio mogući učinak novih sigurnosnih rizika utvrđenih u pogledu ustanovljenog omjera koristi i rizika odobrenih lijekova. Nakon što je razmotrio pregledanu preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s cjelokupnim znanstvenim zaključcima PRAC-a i donio je zaključak da odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže ambroksol i bromheksin treba izmijeniti. CMDh je razmotrio preporuku PRAC-a da dostupni dokazi nisu dovoljna osnova za prikazivanje promjene u utvrđenom omjeru koristi i rizika ako se primijene preporučene izmjene odjeljaka 4.4. i 4.8. o informacijama o proizvodu, posebno opisane u Prilogu III. Samo su te izmjene, koje su donesene i uključene u stajalište CMDh-a, pravno obvezujuće te ih države članice moraju provesti.