

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pēc 2012. gada janvārī sāktās darba dalīšanas procedūrā sagatavotā ambroksolu saturošo zāļu periodiski atjaunojamā ziņojuma par zāļu drošumu novērtēšanas un turpmākiem iesniegumiem, kā arī signālu atklāšanas pasākumiem Beļģijas valsts kompetentā iestāde (*AFMPS*) atklāja palielinātu ziņošanas biežumu par paaugstinātas jutības reakcijām laika posmā no 2012. līdz 2014. gadam un ziņojumus par smagām ādas blakusparādībām. Veicot ieguvuma un riska novērtēšanu bērniem līdz 6 gadu vecumam, tā secināja, ka, lai gan nav norāžu par atšķirīgu drošuma profilu, nav iegūti pietiekami daudz pierādījumu par iedarbīgumu sekretolītiskās terapijas gadījumā šajā vecuma grupā, kā dēļ ieguvumu un riska attiecība ir negatīva. Tā kā ambroksols ir bromheksīna metabolīts un paaugstinātas jutības reakcijas nav atkarīgas no absorbētās alerģiskās vielas devas, *AFMPS* uzskatīja, ka ambroksolam apstiprināto šo reakciju risku var attiecināt arī uz bromheksīnu saturošām zālēm.

Ņemot vērā iepriekš minēto, 2014. gada 4. aprīlī *AFMPS* informēja Eiropas Zāļu aģentūru par savu lēmumu ierosināt pārskatīšanu, lai saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu lūgtu *PRAC* sniegt ieteikumus par to, vai apstiprināto indikāciju gadījumā šo zāļu formas ieguvumu un riska attiecība vēl ir pozitīva, un vai ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības būtu jāsaglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

2015. gada 25. februārī *CMDh*, izvērtējot *PRAC* 2015. gada 9. janvāra ieteikumu, ar balsu vairākumu vienojās par nostāju mainīt attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecības. *CMDh* nostāja tika nosūtīta Eiropas Komisijai. Lēmuma pieņemšanas procesa laikā Cilvēkiem paredzēto zāļu pastāvīgā komitejas sanāksmē dažas dalībvalstis izvirzīja jaunus tehniska rakstura jautājumus, kuri to skatījumā nebija pietiekami labi izskatīti *PRAC* ieteikumā un *CMDh* nostājā. Ņemot vērā minēto, *PRAC* ieteikums un *CMDh* nostāja tika vēlreiz iesniegta Aģentūrai turpmākai izskatīšanai.

Ambroksolu un bromheksīnu saturošās zāles Eiropas Savienības (ES) dalībvalstī (DV) pirmo reizi reģistrēja attiecīgi 1978. un 1963. gadā, tagad tās ir reģistrētas visās Eiropas Savienības dalībvalstīs (kā arī Norvēģijā un Islandē), izņemot Apvienoto Karalisti. Ambroksola reģistrētās indikācijas, kas minētas oriģinālo zāļu ražotāja pamatdatu lapā, ir sekretolītiskā terapija, zīdaiņu respiratorā distresa sindroma profilakse un ārstēšana, pēcooperācijas bronhopulmonālo komplikāciju profilakse un ārstēšana un sāpju mazināšana akūta rīkles iekaisuma gadījumā. Bromheksīna reģistrētās indikācijas, kas minētas oriģinālo zāļu ražotāja pamatdatu lapā, ir sekretolītiskā terapija, gļotu veidošanās vai izvadīšanas izmaiņas (akūts un hronisks sinusīts) un Šegrēna (Sjögren) sindroms. Visas šīs indikācijas nav reģistrētas visās ES dalībvalstīs. Turklāt ambroksols un bromheksīns dažās ES DV lietošanai elpceļu slimību gadījumā ir reģistrēti fiksētas devas kombinācijās ar dažādām aktīvām vielām. Šīs zāles/produkti ES DV ir kontrindicēti dažādām pediatrikās populācijas apakšgrupām. Ambroksols un bromheksīns tirgū ir pieejams ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem vairākās zāļu formās perorālai, intranazālai, oromukozālai, intravenozai vai rektālai lietošanai. Ambroksolu un bromheksīnu saturošās zāles ir pieejamas kā bezrecepšu un recepšu zāles.

1 – *PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Drošuma aspekti

Smagas ādas blakusparādības

Reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtajā drošuma informācijā, *Eudravigilance* datu bāzē un literatūrā atrodami kopumā aptuveni 300 ziņojumi par iespējamām smagām ādas blakusparādībām. Daudziem no tiem ir iespējama jaucējfaktoru ietekme. Četri smagu ādas blakusparādību gadījumi, par kuriem informācija iegūta no *Eudravigilance* datubāzes, un vēl 3 citi, par kuriem informācija iegūta no literatūras, novērtēti kā saistīti ar ambroksolu. *PRAC* uzskatīja, ka ir reāla iespējamība, ka ambroksola un bromheksīna zāļu formas ir saistītas ar nopietnām vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakcijām, kas

saistītas ar smagām ādas blakusparādībām. Paaugstinātas jutības reakcijas nav atkarīgas no devas un zāļu formas, tādēļ iespējamais paaugstinātas jutības reakciju, to vidū smagu ādas blakusparādību, risks ir raksturīgs visām ambroksolu un bromheksīnu saturošām zālēm. PRAC ņēma vērā, ka visā pasaulē aplēstā oriģinālo zāļu iedarbība vien pārsniedz 50 miljonus pacientu gadu un Eiropas Savienībā pēdējo desmit gadu laikā tā ir aptuveni 6,8 miljoni pacientu gadu. PRAC uzskatīja, ka pierādījumi par smagu ādas blakusparādību risku saistībā ar ambroksolu un bromheksīnu ir vāji.

Daudzi pacienti ar smagām ādas blakusparādībām saņem dažādus mukolītiskos vai sekretolītiskos līdzekļus diezgan ilgi pirms nevēlamās blakusparādības rašanās. Visbiežāk šie pacienti saņem vairākas zāles vienlaikus un cēlonisko saistību novērtēt ir grūti. Tā kā smagas ādas blakusparādības dažkārt sākas ar gripai līdzīgiem simptomiem, daži pacienti varētu arī sākt lietot ambroksolu vai bromheksīnu šo simptomu mazināšanai, bet raksturīgās ādas reakcijas parādās vēlāk, un ambroksolu vai bromheksīnu varētu uzskatīt par iespējamu šo reakciju izraisītāju. Jāpiezīmē, ka zāles, kuru lietošana sāka mazāk nekā četras dienas vai vairāk nekā astoņas nedēļas pirms reakcijas rašanās, nav saistāmas ar minēto reakciju. Daudzas zāļu izraisītas reakcijas nav iespējams atšķirt no dabiskiem vai infekcijas izraisītiem izsitumiem, tādēļ bieži tiek noteikta nepareiza diagnoze. Tomēr svarīgākais faktors saslimstības un mirstības mazināšanai ir tūlītēja smago reakciju atpazīšana un agrīna reakcijas izraisījušo zāļu lietošanas pārtraukšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Analizējot reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto, *Eudravigilance* datubāzē un literatūrā pieejamo drošuma informāciju, konstatēts, ka ambroksola un bromheksīna zāļu formas dažādu indikāciju gadījumā ir bijušas saistītas ar ziņojumiem par nopietnām tūlītējām paaugstinātas jutības reakcijām. Turklāt ambroksola zāļu formas, kuru lietošana indicēta sekretolītiskai terapijai un zīdaiņu respiratorā distresa sindroma un pēcoperācijas bronhopulmonālu komplikāciju profilaksei vai ārstēšanai, ir saistītas ar vēlinām paaugstinātas jutības reakcijām bez smaga ādas bojājuma. Taču šīs nevēlamās blakusparādības jau ir uzskaitītas lielākās daļas ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu informācijā un, analizējot biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas atlasītas, izmantojot standartizēto *MedDRA* terminu „paaugstināta jutība” (plašā nozīmē), netika konstatētas jaunas bažas par zāļu drošumu. Pamatojoties uz šiem datiem, uzskata, ka visu vecuma grupu (bērnu, pieaugušo un gados vecu cilvēku) uzņēmība pret ambroksola vai bromheksīna iespējamām ar paaugstinātu jutību saistītām nevēlamām blakusparādībām varētu būt līdzīga.

Tika novēroti biežāki ziņojumi par anafilaktiskām reakcijām saistībā ar ambroksolu laika posmā no 2012. līdz 2014. gadam. Taču, aplūkojot ziņojumu datumus, 40 ziņojumus no 119, kas kopumā sniegti par oriģinālām zālēm kopš to pirmās reģistrācijas, šo zāļu oriģinālpreparātu reģistrācijas apliecības īpašniekam ir nosūtījusi Ķīnas veselības nozares kompetentā institūcija. Šīs ziņošanas biežuma pieaugums konstatēts pēc jaunas farmakovigilances regulas ieviešanas Ķīnā, kas varētu būt ietekmējis ziņošanu par nevēlamām blakusparādībām un neatspoguļo jaunas bažas par drošumu.

Iedarbīguma aspekti

Klīniskie pētījumi, kas veikti bromheksīna un ambroksola izstrādes laikā no 1950. līdz 1980. gadiem, bija ievērojami mazāk standartizēti, nekā tas būtu nepieciešams šodien, un tie pilnībā neatbilstu spēkā esošām prasībām attiecībā uz validētiem mērķa kritērijiem, statistisko apstiprinājumu vai Labas klīniskās prakses (LKP) principiem. Tie satur lielāko daļu pieejamo pierādījumu, jo īpaši attiecībā uz indikācijām, kas tika reģistrētas pirmās (piemēram, sekretolītiskā indikācija). Turklāt PRAC izskatīja arī visus nesen veiktos pētījumus, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki. Pētījumos par elpceļu slimībām nereti konstatējama liela placebo ietekme, īpaši nebūtisku, pašierobežojošu traucējumu gadījumā. Turklāt nozīmīgu klīnisko mērķa kritēriju definēšana un simptomu novērtēšana šo traucējumu gadījumā ir sarežģīta (Rubin, 2007). Pārskatot pieejamos datus par ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu iedarbīgumu, PRAC ņēma vērā visus šos elementus. Atzīts, ka lielākā daļa

indikāciju ir pamatota ar seniem pētījumiem, kuriem ir ierobežojumi un trūkumi. Dažos pētījumos nav pierādīta nozīmīga atšķirība starp ambroksolu vai bromheksīnu un placebo, un citos tikai pierādīta nozīmīga atšķirība dažiem no pētījumiem mērķa kritērijiem. Ņemot to vērā, ar ambroksolu un bromheksīnu iegūti mēreni, bet pozitīvi rezultāti. Atzīts, ka pētījumu heterogenitātes un mazāka iesaistīto bērnu skaita dēļ bērnu pētījumos iegūtie klīniskie pierādījumi ir vāji. Tāpat tika atzīts, ka ierobežojumi un neskaidrības, kas pievienotas datu kopai, kavē izdarīt noteiktus secinājumus attiecībā uz zāļu iedarbīgumu.

Minēto iemeslu dēļ pētījumi, kas veikti pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas, nesniedz jaunus nozīmīgus zinātniskus datus par šo zāļu iedarbīgumu.

Ieguvumu un riska novērtējums

Vērtējot ar drošuma aspektiem saistītos datus, *PRAC* uzskatīja, ka ambroksola un bromheksīna zāļu formas ir saistītas ar ziņojumiem par tūlītēju un vēlīnu paaugstinātu jutību, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijām, anafilaktiskām reakcijām, kas ietver anafilaktisko šoku, angioedēmu, niezi, izsitumus un nātreni. Tomēr *PRAC* ņēma vērā, ka novērotais ziņojumu biežuma pieaugums par ambroksola anafilaktiskām reakcijām varētu būt artefakts, kas saistīts ar jaunas farmakovigilances regulas ieviešanu Ķīnā, un nerada jaunas bažas par drošumu. Attiecībā uz vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakcijām, kas saistītas ar smagām ādas blakusparādībām, dažus gadījumus novērtēja kā noteikti saistītus ar ambroksolu. Pamatojoties uz atsevišķo gadījumu ziņojumu novērtējumu un ņemot vērā šo reakciju raksturu, *PRAC* uzskatīja, ka ir reāla iespējamība, ka visas ambroksola un bromheksīna zāļu formas, kā arī kombinētie preparāti ir saistīti ar palielinātu smagu ādas reakciju risku. Taču, ņemot vērā aplēsto iedarbību, kopējais ziņošanas biežums ir ļoti neliels un šajos gadījumos konstatējams daudz jaucējfaktoru, tādēļ šo risku apstiprinošie pierādījumi ir vāji.

PRAC uzskatīja, ka iespējamo smago ādas blakusparādību risku var atbilstoši novērst, veicot ierosinātos grozījumus zāļu informācijā, lai informētu aprūpētājus un pacientus par risku un varētu agrīni atklāt smago ādas blakusparādību pazīmes un to rašanās gadījumā nekavējoties pārtraukt ārstēšanu. *PRAC* ieteica arī saskaņot zāļu informācijā ar paaugstinātas jutības reakcijām saistītos terminus. Turklāt smagu ādas blakusparādību gadījumi sīki jāanalizē turpmākos periodiski atjaunojamajos ziņojumos par zāļu drošumu. Līdz ar to, lai bieži pārskatītu šīs analīzes, periodiski atjaunojamo ziņojumu par zāļu drošumu cikls ir jāsaīsina līdz 3 gadu ciklam.

Attiecībā uz ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu iedarbīgumu *PRAC* secināja, ka, lai gan ir iegūti mēreni pozitīvi rezultāti, ambroksola un bromheksīna iedarbīguma pierādījumiem ir vairāki ierobežojumi un trūkumi. Tas nav negaidīti, ņemot vērā metodoloģiskos izaicinājumus, ar kuriem jāsastopas šajā terapijas jomā, un pierādījumiem izvirzītiem standartiem un prasībām laikā, kad šīs zāles pirmo reizi izstrādāja.

Ņemot vērā šos ierobežojumus, kā arī vājos pierādījumus par drošuma apdraudējumu atbilstoši farmakovigilances datiem, pamatojoties uz pieejamiem pierādījumiem, *PRAC* nevarēja secināt, vai risks dažādu indikāciju gadījumā pārsniedz ieguvumus. *PRAC* ņēma vērā arī par pediatrisko populāciju pieejamos datus. Pierādījumu līmenis neļāva veikt turpmāku stratifikāciju atbilstoši vecuma grupai. Tādēļ *PRAC* secināja, ka pieejamie pierādījumi nepamato turpmāku vecumam atbilstošu ierobežojumu ieviešanu zāļu informācijā.

Turklāt *PRAC* apsprieda nepieciešamību veikt pēcreģistrācijas pētījumus, un secināja, ka šādi pētījumi neradītu jaunu informāciju attiecībā uz precīzāk izdarītajiem secinājumiem. Tomēr ir jāievieš īsāks zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu cikls, lai arī turpmāk periodiski pārskatītu pieejamos datus par zāļu formas ieguvuma un riska attiecību.

PRAC ņēma vērā pediatriskās komitejas (*PDCO*) atzinumu, ka ambroksola un bromheksīna lietošana pediatriskā klīniskā praksē Eiropas Savienībā būtiski atšķiras. Pamatojoties uz klīnisko pieredzi, *PDCO*

uzskatīja, ka nav nepieciešamības lietot šīs zāles šīs indikācijas gadījumā bērniem līdz divu gadu vecumam. *PDCO* arī uzskatīja, ka šīs zāles vairs nav zīdaiņu respiratorā distresa sindroma izvēles terapija.

Nemot vērā visu iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka pārskatītie dati liecina, ka ir veicami grozījumi zāļu informācijā, lai atspoguļotu smagu ādas blakusparādību risku, un ka turpmāki vecumam atbilstoši ierobežojumi, lai atspoguļotu bažas par ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, pamatojoties uz pieejamiem datiem, nav nepieciešami.

Vispārējie secinājumi un *PRAC* pārskatīšanas ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par ambroksolu un bromheksīnu saturošām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja visus datus, kas iesniegti, lai apliecinātu ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu drošumu un iedarbīgumu, kas ietver arī reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegumus un ekspertu atzinumus;
- *PRAC* uzskatīja, ka ir reāla smagu ādas blakusparādību riska iespējamība saistībā ar ambroksolu un bromheksīnu;
- *PRAC* uzskatīja, ka ambroksols un bromheksīns ir saistīts ar paaugstinātas jutības reakciju palielinātu risku;
- *PRAC* uzskatīja, ka smagu ādas blakusparādību risks jāmazina, aprakstot to zāļu informācijā un pievienojot brīdinājumu, lai pacienti un aprūpētāji atpazītu smagu ādas blakusparādību brīdinošos simptomus un šādu pazīmju rašanās gadījumā nekavējoties pārtrauktu ārstēšanu;
- *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati nav pietiekami, lai pamatotu jaunos vecuma ierobežojumus.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām I pielikumā minētajām ambroksolu un bromheksīnu saturošām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

PRAC secināja, ka ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

2 – *CMDh* pārskatītā nostāja

PRAC ņēma vērā visus pieejamos datus, kas iesniegti procedūras laikā attiecībā uz bažām par drošumu un iedarbīgumu, lai novērtētu to iespējamo ietekmi uz šo zāļu ieguvumu un riska attiecību. *CMDh* ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un uzskata, ka ambroksolu un bromheksīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāmaina. *CMDh* izskatīja *PRAC* ieteikumu, ka pieejamajiem pierādījumiem nav pietiekama pamatojuma, kas apliecinātu zāļu ieguvumu un riska attiecību izmaiņas, ja vien netiek veikti zāļu informācijas 4.4. un 4.8. apakšpunktā ieteiktie grozījumi, kas sīkāk izklāstīti III pielikumā. Saistoši ir tikai apstiprinātie un *CMDh* nostājas izklāstā iekļautie grozījumi, kas jāievieš visās dalībvalstīs.