

## **Liite II**

### **Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

Yhteistyönä toteutettu ambroksolia sisältävien lääkevalmisteiden määräaikaisen turvallisuuskatsauksen arviointi alkoi tammikuussa 2012. Arvioinnin, toimitettujen ilmoitusten ja merkkien havaitsemistomien perusteella Belgian kansallinen toimivaltainen viranomainen (FAMHP) totesi, että vuosina 2012–2014 ilmoitukset yliherkkyyssreaktioista ja ilmoitukset vakavista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista olivat lisääntyneet. Lääkkeen hyöty-riskisuhdetta alle 6-vuotiailla lapsilla arvioitaessa todettiin, että vaikei merkkejä erilaisesta turvallisuusprofiilista ollut, saatavilla oli kuitenkin liian vähän näyttöä lääkkeen tehosta tämän ikäryhmän sekretolyttisessä hoidossa, joten hyöty-riskisuhde oli kielteinen. Koska ambroksoli on bromheksiinin metaboliitti ja koska imeytyneen allergeenisen aineen annos ei vaikuta yliherkkyyssreaktioihin, FAMHP katsoi, että mikä tahansa ambroksolin yhteydessä vahvistettu riski voisi esiintyä myös bromheksiiniä sisältävien lääkevalmisteiden yhteydessä näiden reaktioiden osalta.

Edellä mainitun perusteella Belgian kansallinen toimivaltainen viranomainen ilmoitti Euroopan lääkevirastolle 4. huhtikuuta 2014 päätöksestään aloittaa direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen menettely ja pyytää lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan, ovatko näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteet edelleen suotuisat hyväksytyissä käyttöaiheissa ja tulisiko ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Arvioituaan PRAC:n 9. tammikuuta 2015 päivätyn suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) enemmistön kantana 25. helmikuuta 2015 oli, että kyseisten lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. CMDh:n lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle. Päätöksentekomenettelyn kuluessa muutamat jäsenvaltiot esittivät ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean kokouksessa uusia teknisluonteisia kysymyksiä, joita ei ollut niiden mielestä käsitelty riittävästi PRAC:n suosituksessa tai CMDh:n lausunnossa. Tästä syystä PRAC:n suositus ja CMDh:n lausunto toimitettiin takaisin virastolle lisätarkastelua varten.

Ambroksolia ja bromheksiiniä sisältäviä lääkevalmisteita rekisteröitiin Euroopan unionin jäsenvaltioissa vuosina 1978 ja 1963, ja nykyään niitä on hyväksytty kaikissa muissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa (sekä Norjassa ja Islannissa) paitsi Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Alkuperäisvalmisteen valmistajayhtiön perustietolomakkeen mukaan ambroksolin hyväksytyjä käyttöaiheita ovat sekretolyttinen hoito, vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän (IRDS:n) ehkäisy ja hoito, leikkauksenjälkeisten bronkopulmonaaristen komplikaatioiden ehkäisy ja hoito sekä kivunlievitys akuutin kurkkukivun yhteydessä. Alkuperäisvalmisteen valmistajayhtiön perustietolomakkeen mukaan bromheksiinin hyväksytyt käyttöaiheet ovat sekretolyttinen hoito, limantuotannon muuttaminen tai poistaminen (akuutti ja krooninen sivuontelotulehdus) ja Sjögrenin oireyhtymä. Kaikkia käyttöaiheita ei ole hyväksytty kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Joissakin jäsenvaltioissa ambroksoli ja bromheksiini on hyväksytty myös hengitystiesairauksiin liittyvissä käyttöaiheissa kiinteäannoksina yhdistelminä muiden vaikuttavien aineiden kanssa. Jäsenvaltioissa nämä valmisteet ovat vasta-aiheisia erilaisissa lapsipotilaiden alaryhmissä. Ambroksolia ja bromheksiiniä markkinoidaan useina suun, nenän, suontelon, laskimon tai peräsuolen kautta annettavina valmisteina monilla kauppanimillä. Ambroksolia ja bromheksiiniä sisältäviä lääkevalmisteita on saatavana sekä ilman reseptiä että reseptillä.

## 1 – Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

### Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet

Vakavat ihoreaktiot

Myyntiluvan haltijoiden toimittamissa sekä Eudravigilance-tietokannasta ja kirjallisuudesta saaduissa turvallisuustiedoissa on yhteensä noin 300 tapausselostetta epäillyistä vakavista ihoreaktioista, joista

moniin liittyy myös muita mahdollisia syitä. Eudravigilancesta on löydetty neljä vakavan ihoreaktion tapausta ja kirjallisuudesta kolme tapausta, joiden on arvioitu liittyvän ambroksoliin. PRAC piti kohtuullisen mahdollisena, että ambroksoliin ja bromheksiiniin liittyy vaikeita viiveellä ilmaantuvia yliherkkyyssreaktioita, jotka ovat yhteydessä vakaviin ihoreaktioihin. Yliherkkyyssreaktiot eivät ole annos- ja valmistesidonnoisia, joten mahdollinen yliherkkyyssreaktioiden kehittymisen riski, mukaan lukien vakavat ihoreaktiot, on kaikissa ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävissä valmisteissa. PRAC totesi, että maailmanlaajuisesti arvioitu altistuminen pelkästään alkuperäisvalmistajan tuotteille on yli 50 miljoonaa potilasvuotta ja että viimeisen vuosikymmenen aikana EU:ssa se on ollut noin 6,8 miljoonaa potilasvuotta. PRAC katsoi, että näyttö ambroksoliin ja bromheksiiniin liittyvien vakavien ihoreaktioiden riskistä on heikko.

Monet potilaat, joille kehittyi vakavia ihoreaktioita, olivat saaneet mukolyyttisiä tai sekretolyyttisiä aineita ennen haittatapahtumaa. Useimmiten nämä potilaat olivat käyttäneet monia lääkkeitä samanaikaisesti, joten syy-seuraussuhteen arviointi on vaikeaa. Joskus vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset alkavat flunssankaltaisilla oireilla, jolloin jotkin potilaat saattavat alkaa ottaa ambroksolia tai bromheksiiniä oireiden lievittämiseksi. Tyypilliset ihoreaktiot ilmaantuvat kuitenkin myöhemmin, ja ambroksoliin tai bromheksiiniin voidaan liittää epäilyjä. Todettakoon, että jos lääkitys on aloitettu vähemmän kuin neljä päivää ennen reaktion ilmaantumista tai yli kahdeksan viikkoa sen jälkeen, se ei todennäköisesti ole reaktion syy. Monia lääkkeiden haittavaikutuksia ei voida erottaa luonnostaan ilmaantuvista tai infektion aiheuttamista ihottumista, ja virheellinen diagnosointi on varsin tavallista. Vaikeiden reaktioiden pikainen tunnistaminen ja aiheuttavan aineen käytön varhainen lopettaminen on tärkein tekijä sairastavuuden ja kuolleisuuden minimoimiseksi.

#### Yliherkkyyssreaktiot

Myyntiluvan haltijan toimittamien sekä Eudravigilancesta ja kirjallisuudesta saatujen turvallisuustietojen analyysi osoittaa, että ambroksoli- ja bromheksiinivalmisteisiin on niiden eri käyttöaiheissa liitetty ilmoituksia vaikeista välittömistä yliherkkyyssreaktioista. Lisäksi sekretolyyttiseen hoitoon ja vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän sekä leikkauksenjälkeisten bronkopulmonaaristen komplikaatioiden ehkäisyyn tai hoitoon tarkoitettuihin ambroksolivalmisteisiin on liittynyt viiveellä ilmeneviä yliherkkyyssreaktioita ilman vaikeita ihovaurioita. Nämä haittavaikutukset on kuitenkin jo lueteltu useimpien ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa, eikä (laaja-alaisen) SMQ-käsitteen ”yliherkkyys” perusteella valittujen yleisimmin ilmoitettujen haittatapahtumien analyysissä tunnistettu uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Näiden tietojen perusteella on katsottava, että kaikkien ikäryhmien (lapset, aikuiset ja iäkkäät) alttius mahdollisille yliherkkyyteen liittyville ambroksolin tai bromheksiinin ei-toivotuille vaikutuksille on todennäköisesti samankaltainen.

Ambroksoliin liittyvien anafylaktisten reaktioiden ilmoitustiheydessä havaittiin kasvua vuosina 2012–2014. Ilmoitusten päivämääriä tarkasteltaessa kuitenkin todettiin, että niistä 119 ilmoituksesta, jotka alkuperäisvalmisteesta on tehty ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, 40 ilmoitusta on sellaisia, jotka Kiinan terveysviranomaiset ovat lähettäneet kahdessa erässä näiden valmisteiden alkuperäisvalmisteen myyntiluvan haltijalle. Tämä ilmoitusten määrän kasvu johtuu siitä, että Kiinassa pantiin täytäntöön uusi lääketurvatoiminta-asetus, mikä on voinut vaikuttaa haittavaikutuksista ilmoittamiseen eikä tarkoita uutta turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta.

#### Tehoon liittyvät ongelmat

Bromheksiiniä ja ambroksolia sisältävien lääkevalmisteiden kehittämisen aikana 1950–1980-luvuilla tehdyt kliiniset tutkimukset olivat huomattavasti vähemmän standardoituja kuin nykyään vaaditaan, eivätkä ne täytä kaikkia tämänhetkisiä vaatimuksia validoitujen päätapahtumien, tilastollisen vahvistamisen tai hyvän kliinisen käytännön osalta. Nämä tutkimukset muodostavat suurimman osan käytettävissä olevasta näytöstä etenkin ensimmäiseksi hyväksytyjen käyttöaiheiden (sekretolyyttinen

hoito) osalta. PRAC tarkasteli myös kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tuoreemmat tutkimukset. Hengitystiesairauksia käsittelevissä tutkimuksissa on usein havaittu laaja lumelääkevaikutus etenkin sairauksissa, jotka eivät ole vakavia ja jotka rajoittuvat itsestään. Lisäksi oleellisten kliinisten päätetapahtumien määrittäminen ja näiden sairauksien oireiden mittaaminen on haasteellista (Rubin, 2007). PRAC otti kaikki nämä seikat huomioon arvioidessaan ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien valmisteiden tehosta saatavilla olevia tietoja. Useimpia käyttöaiheita tukevat vanhat tutkimukset, joissa on rajoituksia ja puutteita. Joissakin tutkimuksissa ei pystytty osoittamaan merkitsevää eroa ambroksolin tai bromheksiinin ja lumelääkkeen välillä, kun taas toisissa merkitsevä ero pystyttiin osoittamaan vain muutamien tutkittujen päätetapahtumien osalta. Ambroksolista ja bromheksiinistä saatiin kuitenkin vaatimattomia mutta myönteisiä tuloksia. Lapsilla tehdyistä tutkimuksista saatu kliininen näyttö on heikko, koska lapsiryhmät olivat heterogeenisiä ja tutkimuksiin osallistui vähän lapsia. Tietoihin liittyy todetusti rajoituksia ja epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi tehosta ei voida tehdä luotettavia päätelmiä. Siksi ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyistä tutkimuksista ei saatu merkitsevää uutta tieteellistä tietoa näiden valmisteiden tehosta.

### **Hyödyn ja riskien arviointi**

Arvioidessaan turvallisuuskysymyksiä puoltavia tietoja PRAC katsoi, että ambroksolia ja bromheksiiniä sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyy tapausselostuksia välittömästi ja viiveellä ilmenevästä yliherkkyydestä, mukaan lukien yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki, angioedeema, kutina, ihottuma ja nokkosrokko. PRAC kuitenkin totesi, että ambroksolia sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvistä anafylaktisista reaktioista tehtyjen ilmoitusten lisääntyminen todennäköisesti johtui siitä, että Kiinassa oli pantu täytäntöön lääketurvatoiminta-asetus, eikä kyse siis ollut uudesta turvallisuuteen liittyvästä huolenaiheesta. Ihon kohdistuviin vaikeisiin haittavaikutuksiin liittyvistä viiveellä ilmenevistä yliherkkyysoireista vain muutaman tapauksen on arvioitu varmuudella liittyneen ambroksoliin. Yksittäisten tapausselostusten arvioinnin perusteella ja näiden tapahtumien luonne huomioon ottaen PRAC piti kohtalaisen mahdollisena, että kaikkiin ambroksolia ja bromheksiiniä sisältäviin valmisteisiin liittyy suurentunut vaikeiden ihon kohdistuvien haittavaikutusten riski. Tämä koskee myös yhdistelmävalmisteita. Kaiken kaikkiaan ilmoitusten määrä on kuitenkin hyvin pieni, kun tarkastellaan arvioitua altistumista ja monia muita näissä tapauksissa vaikuttaneita tekijöitä. Näin ollen tätä riskiä tukeva näyttö on heikko.

PRAC katsoi, että vaikeiden ihon kohdistuvien haittavaikutusten riskiä voidaan hallita asianmukaisesti, kun valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset, joilla hoitajille ja potilaille tiedotetaan riskistä ja joiden avulla voidaan havaita vaikeiden ihon kohdistuvien haittavaikutusten oireet ajoissa ja lopettaa hoito välittömästi niiden ilmetessä. Lisäksi PRAC suosittelee yhtenäistämään valmistetietojen termit, jotka liittyvät yliherkkyysoireisiin. Vaikeita ihon kohdistuvia haittavaikutuksia on analysoitu yksityiskohtaisesti seuraavissa määräämiskäytännöissä turvallisuuskatsauksissa. PSUR-sykli on lyhennettävä kolmivuotiseksi, jotta näitä analyysielementtejä voidaan arvioida määräjain.

Ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien valmisteiden tehosta PRAC katsoi, että saaduista vaatimattomista myönteisistä tuloksista huolimatta ambroksolin ja bromheksiinin tehoa koskevaan näyttöön liittyy paljon rajoituksia ja puutteita. Tämä ei ole yllättävää, kun otetaan huomioon tämän tyyppiseen hoitoon liittyvät metodologiset haasteet ja näyttöä koskevat standardit ja vaatimukset silloin, kun näitä valmisteita alettiin kehittää.

Kun otetaan huomioon nämä rajoitukset ja lääketurvatoimintatiedoista saatu heikko näyttö turvallisuusongelmasta, PRAC ei voinut tehdä saatavilla olevan näytön perusteella päätelmää siitä, että riskit ovat eri käyttöaiheissa suuremmat kuin hyöty. PRAC otti huomioon myös lapsipotilaista saatavilla olevat tiedot. Näytön perusteella ei ollut mahdollista eritellä tietoja ikäryhmittäin. Näin ollen PRAC katsoi, ettei saatavilla olevan näytön perusteella voitu perustella ikäkohtaisten lisärajoitusten käyttöönottoa valmistetiedoissa.

PRAC käsitteli lisäksi markkinoille tulon jälkeisten tutkimusten tarvetta, mutta katsoi, että tällaisista tutkimuksista ei todennäköisesti saataisi uutta luotettavaa tietoa, jonka perusteella voitaisiin tehdä pitäviä johtopäätöksiä. PSUR-sykliä on kuitenkin lyhennettävä, jotta kyseisten valmisteiden hyöty-riskisuhteesta saatavia uusia tietoja voidaan arvioida määräjain.

PRAC pani merkille myös lastenlääkekomitean (PDCO) mielipiteen, jonka mukaan ambroksolin ja bromheksiinin käyttö lasten kliinisessä hoidossa vaihtelee huomattavasti EU:ssa. Kliinisen kokemuksensa perusteella PDCO katsoi, ettei näiden valmisteiden käyttö alle 2-vuotiaille lapsille ole tarpeen tässä käyttöaiheessa. Lisäksi PDCO katsoi, etteivät nämä valmisteet ole enää ensisijainen hoitovaihtoehto vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän hoidossa.

Kaiken edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että arvioidut tiedot puolsivat sitä, että valmistetietoihin tehdään muutoksia, jotta vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten riski voidaan ottaa huomioon, ja etteivät uudet ikärajoitukset (ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen liittyvien huolenaiheiden vuoksi) ole perusteltua saatavilla olevien tietojen perusteella.

### **Päätelmät ja PRAC:n tarkistetun suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski ambroksolia ja bromheksiiniä sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien valmisteiden turvallisuuden ja tehon tueksi toimitetut tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden ja asiantuntijoiden toimittamat tiedot.
- PRAC katsoi, että ambroksoliin ja bromheksiiniin liittyvien vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten riski on kohtalaisen mahdollinen.
- PRAC katsoi, että ambroksoliin ja bromheksiiniin liittyvä suurentunut yliherkkyysoireyhtymän riski.
- PRAC katsoi, että vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten riskiä hallitaan lisäämällä valmistetietoihin tietoa siitä sekä varoitus, jotta potilaat ja hoitajat osaavat tunnistaa näiden haittavaikutusten oireet ja lopettaa hoidon välittömästi, jos näitä oireita ilmenee.
- PRAC katsoi, että saatavilla oli liian vähän tietoja, jotta uusien ikärajoitusten käyttöönotto olisi ollut perusteltua.

PRAC suosittelee, että kaikkien liitteessä I määritettyjen ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan. Näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaiset kohdat on esitetty PRAC:n suosituksen liitteessä III.

Näin ollen PRAC katsoi, että ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä määritellyt muutokset.

## **2 – CMDh:n tarkistettu lausunto**

PRAC tarkasteli kaikkia toimitettuja näiden lääkevalmisteiden turvallisuuteen ja tehoon liittyviä tietoja ja arvioi uusien tunnistettujen turvallisuutta koskevien huolenaiheiden mahdollista vaikutusta hyväksytyjen lääkevalmisteiden määritettyyn hyöty-riskisuhteeseen. Arvioituaan PRAC:n suosituksen

CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset tieteelliset johtopäätökset, ja sen kantana on, että ambroksolia ja bromheksiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. CMDh arvioi PRAC:n suositusta, jonka mukaan saatavilla olevan näytön perusteella ei voitu perustella muutosta määritettyyn hyöty-riskisuhteeseen edellyttäen, että valmistetietojen kohtiin 4.4 ja 4.8 tehdään suositellut muutokset, jotka on eritelty liitteessä III. Ainoastaan nämä muutokset, hyväksytyinä ja CMDH:n kantaan sisältyvinä, ovat oikeudellisesti sitovia, ja ne on toteutettava jäsenvaltioissa.