

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Efter at have vurderet en PSUR omfattet af arbejdsdelingsproceduren for lægemidler indeholdende ambroxol, som blev påbegyndt i januar 2012, opfølgende indsendelser og aktiviteter til signaldetektion konstaterede de kompetente belgiske nationale myndigheder (FAMHP) en stigning i indberetningerne af hypersensitivitetsreaktioner i årene 2012-2014, indberetninger om svære kutane bivirkninger (SCAR), og en benefit/risk-vurdering for børn under seks år, hvori det konkluderedes, at der ikke var tegn på, at sikkerhedsprofilen var anderledes, men at der ikke var tilstrækkelig evidens for virkningen til sekretolytisk behandling hos denne aldersgruppe, og at benefit/risk-forholdet derfor var negativt. Da ambroxol er en metabolit af bromhexin, og da hypersensitivitetsreaktioner ikke afhænger af dosis af det absorberede allergene stof, fandt FAMHP, at enhver bekræftet risiko for sådanne reaktioner med ambroxol også ville gøre sig gældende for lægemidler indeholdende bromhexin.

På denne baggrund foretog FAMHP den 4. april 2014 en indbringelse for Det Europæiske Lægemedielagentur med anmodning om, at PRAC fremsatte en anbefaling i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF om, hvorvidt benefit/risk-forholdet for disse produkter fortsat er positivt til de godkendte indikationer, og om markedsføringstilladelseerne for produkter indeholdende ambroxol bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling dateret 9. januar 2015 vedtog CMDh den 25. februar 2015 ved en flertalsafgørelse en udtalelse om, at markedsføringstilladelseerne for de omfattede lægemidler burde ændres. CMDh's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen. Under et møde i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler blev der af nogle medlemsstater under beslutningsprocessen rejst nye spørgsmål af teknisk art, som de ikke fandt tilstrækkeligt behandlet i PRAC's anbefaling og CMDh's udtalelse. På denne baggrund blev PRAC's anbefaling og CMDh's udtalelse henvist til agenturet til fornyet overvejelse.

Lægemidler indeholdende ambroxol og bromhexin blev første gang registreret i en EU-medlemsstat i hhv. 1978 og 1963 og er nu godkendt i alle EU-medlemsstater (foruden Norge og Island) bortset fra Det Forenede Kongerige. De godkendte indikationer for ambroxol i henhold til virksomhedens centrale datablad for originalproduktet er sekretolytisk behandling, forebyggelse og behandling af akut lungesvigtssyndrom hos børn (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS), forebyggelse og behandling af postoperative bronkopulmonale komplikationer (PPC) samt smertelindring ved akut ondt i halsen. De godkendte indikationer for bromhexin i henhold til det centrale datablad for originalproduktet er sekretolytisk behandling, ændret slimproduktion eller -udskillelse (akut og kronisk sinuitis) og Sjögrens syndrom. Alle indikationer er ikke godkendt i alle EU-medlemsstater. Ambroxol og bromhexin er i nogle medlemsstater desuden godkendt til luftvejssygdomme i fast kombination med forskellige aktive stoffer. Disse produkter er kontraindiceret hos forskellige undergrupper af den pædiatriske population i EU's medlemsstater. Ambroxol og bromhexin markedsføres i en række formuleringer til oral, nasal, oromucosal, intravenøs og rektal administration under forskellige handelsnavne. Lægemidler indeholdende ambroxol og bromhexin fås som håndkøbsmedicin og som receptpligtig medicin.

### 1 – Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

#### Spørgsmål vedrørende sikkerhed

Svære kutane bivirkninger (SCAR)

Sikkerhedsoplysningerne fra indehaverne af markedsføringstilladelse, fra EudraVigilance og fra litteraturen omfatter i alt omkring 300 case-rapporter om formodede SCAR, hvor der i mange tilfælde kan have været konfunderende faktorer. Fire tilfælde af SCAR, der er hentet i EudraVigilance, og tre

andre fra litteraturen er blevet vurderet til at have sammenhæng med ambroxol. PRAC fandt det rimelig sandsynligt, at ambroxol og bromhexin har sammenhæng med alvorlige hypersensitivetsreaktioner af forsinket type med ledsagende SCAR. Hypersensitivetsreaktioner er uafhængige af dosis og formulering, hvorfor den mulige risiko for hypersensitivetsreaktioner, herunder SCAR, er knyttet til alle produkter indeholdende ambroxol eller bromhexin. PRAC bemærkede, at den skønnede eksponering alene for de oprindelige produkter er over 50 mio. patientår på verdensbasis, og i EU cirka 6,8 mio. patientår gennem det seneste tiår. PRAC fandt, at der kun var svag evidens for en risiko for SCAR i forbindelse med ambroxol og bromhexin.

Mange patienter med SCAR får forskellige mucolytiske eller sekretolytiske midler i det relevante tidsrum før indsætten af bivirkningen. Oftest får disse patienter flere forskellige lægemidler samtidig, og årsagssammenhængen er vanskelig at vurdere. Da SCAR undertiden sætter ind med influenzalignende symptomer, kan nogle patienter desuden tænkes at begynde at tage ambroxol eller bromhexin for at dæmpe disse symptomer. De typiske hudreaktioner optræder imidlertid senere, hvorfor ambroxol eller bromhexin kan blive mistænkt. Det må bemærkes, at hvis patienten er sat i behandling med det pågældende lægemiddel mindre end 4 dage før eller mere end 8 uger før indsætten af reaktionen, er det usandsynligt, at lægemidlet er årsag. Mange lægemiddelreaktioner kan ikke skelnes fra naturligt forekommende eller infektionsbetingede eruptioner, hvorfor fejl diagnose er almindelig. Øjeblikkelig opdagelse af svære reaktioner og tidlig seponering af det udløsende lægemiddel er imidlertid den vigtigste faktor til minimering af morbiditet og mortalitet.

#### Hypersensitivetsreaktioner

Analyse af sikkerhedsoplysningerne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, fra EudraVigilance og fra litteraturen viser, at formuleringer af ambroxol og bromhexin til forskellige indikationer er blevet sat i forbindelse med indberettede svære hypersensitivetsreaktioner af straks-typen. Ambroxol-formuleringer indiceret til sekretolytisk behandling og forebyggelse eller behandling af akut lungesvigtssyndrom hos børn (IRDS) og postoperative bronkopulmonale komplikationer (PPC) er desuden blevet sat i forbindelse med forsinkede hypersensitivetsreaktioner uden svære hudskader. Disse bivirkninger er imidlertid allerede anført i produktinformationen for de fleste produkter indeholdende ambroxol og bromhexin, og analysen af de hyppigst indberettede bivirkninger, udvalgt ved søgning med den standardiserede (brede) MedDRA-søgeterm "Hypersensitivity", viste ingen nye sikkerhedsproblemer. På dette grundlag anses der for at være lige stor følsomhed i alle aldersgrupper (pædiatriske, voksne og ældre) over for formodede hypersensitivetsrelaterede uønskede virkninger af ambroxol eller bromhexin.

I 2012-2014 blev der iagttaget en stigning i indberetningsfrekvensen for anafylaktiske reaktioner med sammenhæng med ambroxol. Af indberetningernes datering fremgår det imidlertid, at 40 af de i alt 119 indberetninger, der er foretaget for det oprindelige lægemiddel siden første markedsføringstilladelse, synes at være sendt i to sæt af de kinesiske sundhedsmyndigheder til indehaveren af markedsføringstilladelsen for det oprindelige lægemiddel. Stigningen i indberetninger følger efter at der er indført nye bestemmelser om lægemiddelovervågning i Kina, hvilket kan have påvirket bivirkningsindberetningen og ikke afspejler nye sikkerhedsproblemer.

#### Spørgsmål vedrørende virkning

De kliniske undersøgelser, der er udført under udviklingen af bromhexin og lægemidler indeholdende ambroxol mellem 1950'erne og 1980'erne, var væsentligt mindre standardiserede, end det ville være nødvendigt i dag, og ville ikke fuldstændig opfylde nutidige krav om validerede endepunkter, statistisk bekræftelse eller god klinisk praksis (GCP). Disse udgør størstedelen af den foreliggende evidens, navnlig ved de indikationer, der blev godkendt først (f.eks. indikationen som sekretolytisk middel). Derudover tog PRAC hensyn til alle undersøgelser, der senere er indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne. I undersøgelser af luftvejssygdomme ses ofte en stor

placebovirkning, navnlig ved ikke- alvorlige, selvbeholdende sygdomme. Desuden er det ved sadanne sygdomme en udfordring at definere de relevante kliniske endepunkter og male symptomerne (Rubin, 2007). PRAC tog alle disse elementer i betragtning i sin gennemgang af de foreliggende data om virkningen af produkter indeholdende ambroxol og bromhexin. Det vedgås, at storstedelen af indikationerne bygger pa gamle undersogelser, der har begransninger og mangler. I nogle undersogelser kunne der ikke pavises signifikant forskel mellem ambroxol eller bromhexin og placebo, og i andre var der kun signifikant forskel i nogle af de undersogte endepunkter. Der blev dog beskrevet beskedne, men positive resultater for ambroxol og bromhexin. Det vedgås, at den kliniske evidens fra undersogelser hos born er svag pga. deres uensartethed og det lavere antal indrullerede patienter. Det vedgås ogsa, at begransningerne og usikkerhederne ved datasettet star i vejen for at drage holdbare konklusioner om virkningen. Som folge heraf tilforer de undersogelser, der er udfort efter den oprindelige markedsforingstilladelse, ikke nye videnskabelige data af betydning for virkningen af produkterne.

### **Vurdering af benefit/risk-forholdet**

Ved gennemgang af data til stotte for sikkerhedsproblemerne var PRAC af den opfattelse, at produkter indeholdende ambroxol og bromhexin er forbundet med case-rapporter om hypersensitivitet af straks-typen og forsinket hypersensitivitet, herunder hypersensitivitetsreaktioner, anafylaktiske reaktioner inkl. anafylaktisk chok, angioødem, pruritus, udslet og urticaria. PRAC bemærkede dog, at den iagttagne stigning i indberetninger af anafylaktiske reaktioner for produkter indeholdende ambroxol matte antages at vare et artefakt, der skyldtes nye bestemmelser om legemiddelovervagning i Kina og ikke udgjorde et nyt sikkerhedsproblem. Vedrorende forsinkede hypersensitivitetsreaktioner forbundet med SCAR er enkelte tilfælde blevet vurderet til at have sikker sammenhang med ambroxol. Ved vurderingen af de individuelle case-rapporter fandt PRAC, at det i betragtning af arten af disse hendelser er rimelig sandsynligt, at alle produkter indeholdende ambroxol og bromhexin er forbundet med øget risiko for SCAR, herunder kombinationsprodukter. Den samlede indberetningsfrekvens er imidlertid meget lav i betragtning af den skønnede eksponering, og der er i disse tilfælde mange konfunderende faktorer til stede, hvorfor evidensen for denne risiko er svag.

PRAC var af den opfattelsen, at den mulige risiko for SCAR kan handteres tilstrekkeligt ved de foreslede ændringer af produktinformationen, der informerer omsorgsgivere og patienter om risikoen og giver mulighed for tidlig pavisning af tegn pa SCAR og øjeblikkelig seponering af behandlingen, hvis de indtreder. Derudover anbefalede PRAC harmonisering af begreberne vedrorende hypersensitivitetsreaktioner i produktinformationen. Endvidere bør tilfælde af SCAR analyseres nermere i fremtidige PSUR'er. Intervallet mellem PSUR'er bør derfor nedsettes til 3 år for at give mulighed for regelmæssig gennemgang af disse analyser.

Vedrorende virkningen af produkter indeholdende ambroxol og bromhexin konkluderede PRAC, at der var opnaet moderat positive resultater, men at evidensen for virkningen af ambroxol og bromhexin var beheftet med en rekke begransninger og mangler. Dette er ikke uventet i betragtning af de metodologiske udfordringer, der kendetegner dette behandlingsomrade, og de normer og krav vedrorende evidens, der var gældende, da disse produkter forst blev udviklet.

I betragtning af disse begransninger og den svage evidens for et sikkerhedsproblem baseret pa legemiddelovervagningsdata kunne PRAC imidlertid ikke af den foreliggende evidens konkludere, at risiciene oversteg fordelene ved de forskellige indikationer. PRAC gennemgik ogsa de foreliggende data hos den pediatrike population. Evidensens omfang gjorde det ikke muligt at foretage yderligere stratificering efter aldersgruppe. PRAC konkluderede derfor, at den foreliggende evidens ikke berettigede indforelse af yderligere aldersspecifikke begransninger i produktinformationen.

Desuden droftede PRAC behovet for at udfore undersogelser efter godkendelse og konkluderede, at sadanne undersogelser sandsynligvis ikke ville fore til nye holdbare oplysninger eller mere endelige

konklusioner. Der burde imidlertid indføres kortere mellemrum mellem PSUR'er for jævnligt at fortsætte gennemgangen af data, der bliver til rådighed om produkternes benefit/risk-forhold.

PRAC tog hensyn til bemærkningen fra det pædiatriske udvalg (PDCO) om, at anvendelsen af ambroxol og bromhexin varierer væsentligt i pædiatrisk klinisk praksis i EU. Ud fra sin kliniske erfaring var PDCO af den opfattelse, at der ikke er behov for disse produkter til denne indikation til børn under 2 år. PDCO var desuden af den opfattelse, at disse produkter ikke længere er den foretrukne behandlingsmulighed ved IRDS.

I betragtning af alt det ovennævnte konkluderede PRAC, at de gennemgæede data støttede ændring af produktinformationen vedrørende risikoen for svære kutane bivirkninger, og at de foreliggende data ikke begrundet yderligere aldersbegrænsninger, der afspejler betænelighederne ved benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende ambroxol og bromhexin.

### **Samlet konklusion og begrundelse for PRAC's reviderede anbefaling**

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC tog stilling til proceduren i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for produkter indeholdende ambroxol og bromhexin
- PRAC gennemgik samtlige indsendte data vedrørende sikkerheden og virkningen af produkter indeholdende ambroxol og bromhexin, herunder materiale indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelsesindehaverne og ekspertbidrag
- PRAC fandt det rimelig sandsynligt, at der er en risiko for SCAR knyttet til ambroxol og bromhexin
- PRAC fandt, at ambroxol og bromhexin er forbundet med øget risiko for hypersensitivitetsreaktioner
- PRAC var af den opfattelse, at risikoen for SCAR bør håndteres ved, at den nævnes i produktinformationen ledsaget af en advarsel, der gør patienter og omsorgsgivere opmærksomme på prodromerne til SCAR med henblik på øjeblikkelig seponering af behandlingen hvis sådanne tegn optræder
- PRAC fandt de foreliggende data utilstrækkelige til at begrunde nye aldersbegrænsninger

anbefaler PRAC ændring af markedsføringstilladelse for alle de i bilag I omhandlede lægemidler indeholdende ambroxol og bromhexin, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's reviderede udtalelse

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ambroxol og bromhexin fortsat er positivt under forudsætning af, at ovennævnte ændringer indføres i produktinformationen.

### **2 – CMDh's reviderede standpunkt**

PRAC gennemgik alle de indsendte data vedrørende sikkerheden og virkningen af lægemidlerne for at vurdere den potentielle virkning af de nye sikkerhedsmæssige betæneligheder vedrørende det fastlagte benefit/risk-forhold for de godkendte lægemidler. Efter gennemgang af PRAC's reviderede anbefaling tilslutter CMDh sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og nåede til den opfattelse, at markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende ambroxol- og bromhexin bør ændres. CMDh tog hensyn til PRAC's anbefaling om, at den foreliggende evidens ikke gav tilstrækkeligt

grundlag for at påvise en ændring i det fastlagte benefit/risk-forhold, forudsat at der foretages de anbefalede ændringer af produktinformationens afsnit 4.4 og 4.8 som beskrevet i bilag III. Kun disse ændringer, der er vedtaget og omfattet af CMDh's standpunkt, er retligt bindende og skal gennemføres af medlemsstaterne.