

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Pärast ambroksooli sisaldavate ravimite tööjaotusmenetlusega hõlmatava perioodilise ohutusaruande hindamist, mis algas 2012. aasta jaanuaris, ning sellele järgnenud dokumentide esitamist ja signaalide tuvastamist avastas Belgia riiklik pädev asutus (AFMPS), et aastatel 2012–2014 suurenes ülitundlikkusreaktsioonide ja raskete kutaansete kõrvalnähtude teadete arv ning alla 6-aastastel laste uuringute kasulikkuse ja riski hindamisel järeldati, et kuigi ei ilmnenud teistsugust ohutusprofiili, olid kättesaadavad efektiivsuse tõendid selle vanuserühma sekretolüütilise ravi kohta ebapiisavad, mistõttu järeldati, et kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne. Et ambroksool on broomheksiini metaboliit ja ülitundlikkusreaktsioonid ei sõltu imendunud allergeeni annusest, leidis AFMPS, et kui nende reaktsioonide tekke risk on kinnitatud ambroksooli korral, võib see kehtida ka broomheksiini sisaldavate ravimite korral.

Sel põhjusel teatas AFMPS 4. aprillil 2014 Euroopa Raviametile (EMA) oma otsusest korraldada esildismenetlus, et küsida direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, kas nende ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on heakskiidetud näidustustel jätkuvalt positiivne ning kas ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Olles arutanud ravimiohutuse riskihindamise komitee 9. jaanuari 2015 soovitusi, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm häälteenamusega seisukohale, et nende ravimite müügilube tuleb muuta. Kooskõlastusrühma seisukoht edastati Euroopa Komisjonile. Asja otsustamisel inimravimite alalise komitee koosolekul tõstatas mõni liikmesriik uusi tehnilisi küsimusi, mis nende arvates ei olnud piisavalt lahendatud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel ning kooskõlastusrühma seisukohas. Seda arvestades suunati ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus ja kooskõlastusrühma seisukoht tagasi EMA-le edasiseks arutamiseks.

Ambroksooli ja broomheksiini sisaldavad ravimid registreeriti Euroopa Liidu liikmesriigis esimest korda aastatel 1978 ja 1963 ning praegu on need heaks kiidetud kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides (samuti Norras ja Islandil), välja arvatud Ühendkuningriigis. Ambroksooli heakskiidetud näidustused, mis on loetletud originaalravimi turustaja ettevõtte põhiaandmete lehel, on sekretolüütiline ravi, vastsündinu respiratoorse distressi sündroomi (IRDS) ennetamine ja ravi, operatsioonijärgsete bronhopulmonaarsete tüsistuste (PPC) ennetamine ja ravi ning ägeda kurguvalu leevendamine. Bromheksiini heakskiidetud näidustused, mis on loetletud originaalravimi turustaja ettevõtte põhiaandmete lehel, on sekretolüütiline ravi, lima tekke või eritumise muutmine (äge ja krooniline sinusiit) ning Sjögreni sündroom. Kõik näidustused ei ole kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides heaks kiidetud. Lisaks on ambroksool ja broomheksiin mõnes Euroopa Liidu liikmesriigis heaks kiidetud hingamisteede haiguste näidustusel mitmes eri toimeainete fikseeritud annustega kombinatsioonides. Euroopa Liidu liikmesriikides on need ravimid vastunäidustatud mitmes laste patsiendirühmas. Ambroksooli ja broomheksiini turustatakse mitme suu- või ninakaudse, oromukosaalse, intravenoosse või rektaalse ravimvormina eri kaubanduslike nimetuste all. Ambroksooli ja broomheksiini sisaldavaid ravimeid turustatakse käsimüügi- ja retseptiravimitena.

## **1 – Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

### **Ohutusprobleemid**

Rasked kutaansed kõrvalnähtud

Müügiloa hoidja esitatud ning andmebaasist Eudravigilance ja kirjandusest pärit ohustusteave käsitleb kokku ligikaudu 300 teadet võimalike raskete kutaansete kõrvalnähtude kohta, millest paljude korral võib esineda kaasuvaid tegureid. Hinnangu kohaselt on ambroksooli kohta leitud andmebaasist Eudravigilance 4 raske kutaanse kõrvalnähu juhtumit ja kirjandusest 3 juhtumit. Ravimiohutuse

riskihindamise komitee pidas põhjendatuks võimalust, et ambroksool ja broomheksiin on seotud hilist tüüpi raskete ülitundlikkusreaktsioonidega, mis on omakorda seotud raskete kutaansete kõrvalnähtudega. Ülitundlikkusreaktsioonid ei sõltu annusest ega ravimvormist ja seega on ülitundlikkusreaktsioonide, sh raskete kutaansete kõrvalnähtude tekke võimalik risk omane kõigile ambroksooli ja broomheksiini sisaldavatele ravimitele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et maailmas on hinnanguline kokkupuude ainuüksi originaalravimiga üle 50 miljoni patsiendiaasta ja Euroopa Liidus viimasel aastakümnel ligikaudu 6,8 miljonit patsiendiaastat. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli seisukohal, et ambroksooli ja broomheksiiniga seotud raskete kutaansete kõrvalnähtude riski tõendid on ebapiisavad.

Paljudele raskete kutaansete kõrvalnähtudega patsientidele manustatakse asjakohasel ajavahemikul enne kõrvalnähu teket mitmesuguseid mukolüütilisi või sekretolüütilisi aineid. Enamasti manustatakse neile patsientidele samal ajal mitut ravimit ja põhjuslikku seost on hinnata keerukas. Et rasked kutaansed kõrvalnähud algavad mõnikord gripilaadsete sümptomitega, võib osa patsiente nende leevendamiseks hakata võtma ambroksooli või broomheksiini, mida võidakse arvata hiljem ilmuvate tüüpiliste nahareaktsioonide põhjuseks. Nahareaktsioone tõenäoliselt ei põhjusta ravimid, mille manustamist on alustatud vähem kui 4 päeva või rohkem kui 8 nädalat enne reaktsiooni teket. Paljusid ravimireaktsioone ei saa eristada ravimiga mitteseotud või infektsioonidest põhjustatud löövetest, mille tõttu esineb sageli väärdiagnoose. Haigestumuse ja suremuse vähendamiseks on aga tähtsaim tuvastada rasked reaktsioonid kiiresti ja lõpetada neid põhjustava aine kasutamine varakult.

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Müügiloa hoidja esitatud ning andmebaasist Eudravigilance ja kirjandusest pärit ohutusteabe analüüsil selgus, et ambroksooli ja broomheksiini ravimvorme on nende eri näidustustel seostatud koheste raskete ülitundlikkusreaktsioonide teadetega. Lisaks on sekretolüütilise ravi ning vastsündinu respiratoorse distressi sündroomi ja postoperatiivsete bronhopulmonaarsete tüsistuste ennetamise ja ravi näidustustel kasutatavaid ambroksooli ravimvorme seostatud hilise tekkega ülitundlikkusreaktsioonidega, milles ei esinenud raskeid nahakahjustusi. Need kõrvalnähud aga on juba loetletud enamiku ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite ravimiteabes ning standardiseeritud MedDRA päringus ülitundlikkuse kohta (üldotsing) kõige sagedamini teatatud kõrvalnähtude analüüs ei tuvastanud uusi ohutusprobleeme. Nende andmete põhjal ollakse seisukohal, et kõigi vanuserühmade (lapsed, täiskasvanud ja eakad) vastuvõtlikkus ambroksooli või broomheksiini eeldatavale ülitundlikkusega seotud soovimatule toimele on tõenäoliselt sarnane.

Aastatel 2012–2014 täheldati ambroksooliga seotud anafülaktiliste reaktsioonide teatamissageduse suurenemist. Samas ilmneb teadete kuupäevadest, et 119 originaalravimi teatest alates esimesest müügiloast on 40 teadet kahes jaos saatnud Hiina terviseamet nende ravimite originaalravimi müügiloa hoidjale. Teadete arv suurenes pärast uue ravimiohutuse järelevalve määruse rakendamist Hiinas, mis võis mõjutada kõrvalnähtudest teatamist ega viita uuele ohutusprobleemile.

#### Efektiivsus

Broomheksiini ja ambroksooli väljatöötamise kliinilised uuringud 1950.–1980. aastatel olid praegustest nõuetest oluliselt vähem standardiseeritud ega vasta täielikult tänapäevastele valideeritud tulemusnäitajate, statistilise kinnitamise või hea kliinilise tava nõuetele. Need moodustavad enamiku olemasolevatest tõenditest, eriti esimestena heakskiidetud näidustuste korral (nt sekretolüütiline näidustus). Lisaks arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee ka müügiloa hoidjate hiljem esitatud uuringuid. Hingamisteede haiguste uuringutes täheldatakse sageli suurt platseeboefekti, eelkõige ilma ravita mööduvate kergete haiguste puhul. Lisaks tekitavad probleeme asjakohaste kliiniliste tulemusnäitajate määramine ja selliste haiguste sümptomite hindamine (Rubin 2007). Ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite efektiivsusandmete läbivaatamisel arvestas ravimiohutuse riskihindamise komitee kõiki neid asjaolusid. Enamikku näidustusi toetavad vanad uuringud, milles on

piiranguid ja puudusi. Mõnes uuringus ei tõendatud ambroksooli või broomheksiini ja platseebo olulist erinevust ning teistes tõendati olulist erinevust ainult mõne uuritud tulemusnäitaja suhtes. Ambroksooli ja broomheksiini tulemused tagasihoidlikud, kuid siiski positiivsed. Laste uuringutest pärit kliinilised tõendid olid heterogeensuse ja osalenud laste väikese arvu tõttu ebausaldusväärsed. Samuti ei saa andmekogumi piirangute ja määramatuste tõttu teha usaldusväärsed järeldusi efektiivsuse kohta. Nendel põhjustel ei saa pärast algset müügiloo andmist tehtud uuringutest uusi olulisi teaduslikke andmeid ravimite efektiivsuse kohta.

### **Kasulikkuse ja riski hindamine**

Ohutusprobleeme toetavate andmete arutamisel oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et ambroksooli ja broomheksiini sisaldavaid ravimeid seostatakse kohese ning hilise tekkega ülitundlikkuse, sh ülitundlikkusreaktsioonide, anafülaktiliste reaktsioonide (sh anafülaktilise šoki), angioödeemi, kiheluse, lööbe ja urtikaaria teadetega. Samas märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ambroksooli sisaldavate ravimite korral täheldatud anafülaktiliste reaktsioonide teadete arv suurenes tõenäoliselt uue ravimiohutuse järelevalve määruse rakendamise tõttu Hiinas ega tähenda uut ohutusprobleemi. Raskete kutaansete kõrvalnähtudega seotud hilise tekkega ülitundlikkusreaktsioonide teadetest on paar juhtu kindlasti seotud ambroksooliga. Üksikjuhtude teadete hindamise põhjal ja nende sündmuste iseloomu arvestades pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjendatuks võimalust, et kõik ambroksooli ja broomheksiini sisaldavad ravimid (sh kombineeritud ravimid) on seotud raskete kutaansete kõrvalnähtude suurenenud riskiga. Teadete üldarv on samas hinnangulist kokkupuudet arvestades väga väike ja nendes juhtumites on palju segavaid tegureid, mistõttu on seda riski toetavad tõendid ebapiisavad.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et raskete kutaansete kõrvalnähtude potentsiaalset riski saab adekvaatselt käsitleda soovitud muudatustega ravimiteabes, mis selgitaks hooldajatele ja patsientidele riski ning võimaldaks vara avastada raskete kutaansete kõrvalnähtude tunnuseid ja nende ilmnemisel ravi otsekohe katkestada. Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ühtlustada ravimiteabes ülitundlikkusreaktsioonidega seotud terminid. Raskete kutaansete kõrvalnähtude juhtumeid tuleb ka edasistes perioodilistes ohutusaruannetes analüüsida üksikasjalikult. Seega tuleb perioodiliste ohutusaruannete tsükli lühendada 3 aastale, et analüüse regulaarselt üle vaadata.

Seoses ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite efektiivsusega järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kuigi teatati tagasihoidlikest positiivsetest tulemustest, olid ambroksooli ja broomheksiini efektiivsust tõendavates andmetes palju piiranguid ja puudusi. Seda võib mõneti eeldada, arvestades selle ravivaldkonna olemuslike metodikaprobleeme ning ravimite esmase väljatöötamise ajal tõendite suhtes kehtinud standardeid ja nõudeid.

Piirangute ja ravimiohutuse järelevalve andmete ebausaldusväärsuse tõttu ei saanud ravimiohutuse riskihindamise komitee kättesaadavate tõendite põhjal järeldada, et eri näidustuste korral on riskid suuremad kui kasulikkus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka lapsi käsitlevaid andmeid. Tõendite tase ei võimaldanud eritlemist vanuserühmade kaupa. Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kättesaadavad tõendid ei õigusta täiendavate vanuseliste piirangute lisamist ravimiteabesse.

Lisaks arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajadust korraldada müügiloo andmise järgseid uuringuid ja leidis, et tõenäoliselt ei saa sellistest uuringutest uut usaldusväärset teavet, mille alusel teha kindlamaid järeldusi. Ohutusaruannete tsükli tuleb lühendada, et regulaarselt läbi vaadata ravimite uusi kasulikkuse ja riski tasakaalu andmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks pediaatriakomitee märkuse, et ambroksooli ja broomheksiini kasutamine Euroopa Liidu pediaatrilises kliinilises praktikas varieerub oluliselt. Oma

kliinilisele kogemusele toetudes leidis pediaatriakomitee, et sellel näidustusel ei ole vaja kasutada neid ravimeid alla 2-aastastel lastel. Pediaatriakomitee oli ka arvamisel, et need ravimid ei ole enam eelistatud ravivõimalus vastsündinu respiratoorse distressi sündroomi ravis.

Kõike eespool esitatut arvestades järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et läbi vaadatud andmed toetavad ravimiteabe muudatusi, et kajastada raskete kutaansete kõrvalnähtude riski, ning täiendavad vanusepiirangud ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu probleemide tõttu ei ole olemasolevate andmete alusel põhjendatud.

## **Üldjärelendus ja ravimiohutuse riskihindamise komitee muudetud soovitus alused**

Arvestades järgmist:

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Komitee vaatas läbi kõik ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite ohutuse ning efektiivsuse andmed, sealhulgas müügiloa hoidjate ja ekspertide esitatud teabe.
- Komitee leidis, et ambroksooli ja broomheksiiniga seotud raskete kutaansete kõrvalnähtude risk on tõenäoline.
- Komitee oli arvamisel, et ambroksool ja broomheksiin on seotud ülitundlikkusreaktsioonide suurenenud riskiga.
- Komitee oli arvamisel, et raskete kutaansete kõrvalnähtude riski tõttu tuleb lisada ravimiteabesse hoiatus, et patsiendid ja hooldajad oskaksid ära tunda raskete kutaansete kõrvalnähtude eelnähte ning katkestaksid nende ilmumisel ravi otsekohe.
- Komitee oli arvamisel, et olemasolevad andmed ei ole täiendavate vanusepiirangute kehtestamise põhjendamiseks piisavad,

soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee seetõttu muuta I lisa loetletud kõigi ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased jaotised on esitatud komitee soovitus III lisa.

Nendel põhjustel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kuid ravimiteabes tuleb teha eespool kirjeldatud muudatused.

## **2 – Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma muudetud seisukoht**

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik esitatud andmed ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta, et hinnata uute tuvastatud ohutusprobleemide mõju heakskiidetud ravimite tõestatud kasulikkuse ja riski tasakaalule. Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus arutamist nõustus kooskõlastusrühm selle üldiste teaduslike järeldestega ning asus seisukohale, et ambroksooli ja broomheksiini sisaldavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kooskõlastusrühm arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitust, et olemasolevate tõendite alusel ei saa piisavalt põhjendada tõestatud kasulikkuse ja riski tasakaalu muutmist, kui muudetakse ravimiteabe lõike 4.4 ja 4.8, nagu on kirjeldatud III lisa. Ainult muudatused, mis on heaks kiidetud ja sisalduvad kooskõlastusrühma seisukohas, on õiguslikult siduvad ning liikmesriigid peavad need rakendama.