

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Efter utvärderingen av en periodisk säkerhetsrapport om ambroxol-innehållande läkemedel enligt förfarandet för arbetsdelning som inleddes i januari 2012 och inlämnade uppföljande uppgifter samt aktiviteter för signalmätning identifierade den belgiska nationella behöriga myndigheten (FAMHP) en ökning i rapporteringen av överkänslighetsreaktioner under åren 2012–2014. I rapporter om allvarliga hudbiverkningar och en utvärdering av nytta-riskförhållandet hos barn under 6 år drogs slutsatsen att det visserligen inte fanns tecken på en avvikande säkerhetsprofil men att det fanns otillräckliga belägg för effekt vid sekretolytisk behandling i denna åldersgrupp, med ett negativt nytta-riskförhållande som följde. Eftersom ambroxol är en metabolit av bromhexin och överkänslighetsreaktioner inte är beroende av dosen av den absorberade allergiframkallande substansen, ansåg FAMHP att alla bekräftade risker med ambroxol också kan förekomma hos bromhexin-innehållande läkemedel vad gäller dessa reaktioner.

Till följd av detta informerade Belgien Europeiska läkemedelsmyndigheten den 4 april 2014 om sitt beslut att anmäla ett hänskjutningsförfarande för att be om en rekommendation från PRAC i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om huruvida nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel är fortsatt positivt vid de godkända indikationerna, och huruvida godkännandena för försäljning av ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Efter att ha övervägt rekommendationen från PRAC daterad den 9 januari 2015, antog CMD(h) den 25 februari 2015 med majoritet yttrandet att godkännandena för försäljning av de berörda läkemedlen bör ändras. CMD(h):s yttrande lämnades in till Europeiska kommissionen. Vid ett möte med kommittén för humanläkemedel under beslutsprocessen tog vissa medlemsstater upp nya tekniska frågor som de ansåg inte hade blivit tillräckligt behandlade i PRAC:s rekommendation och CMD(h):s yttrande. Till följd av detta återremitterades PRAC:s rekommendation och CMD(h):s yttrande till myndigheten för ytterligare beaktande.

Ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel har först registrerats i en EU-medlemsstat 1978 respektive 1963, och är nu godkända i alla EU-medlemsstater (samt i Norge och Island) förutom Förenade kungariket. De godkända indikationerna för ambroxol, enligt listan i CCDS (Core company data sheet) för originalprodukten, är sekretolytisk behandling, profylax och behandling av andnödssyndrom hos spädbarn (IRDS, Infant Respiratory Distress Syndrome), profylax och behandling av postoperativa bronkopulmonella komplikationer samt smärtlindring vid akut halsont. De godkända indikationerna för bromhexin, enligt listan i CCDS för originalprodukten, är sekretolytisk behandling, ändring i produktionen eller elimineringen av mucus (akut och kronisk sinusit) samt Sjögrens syndrom. Alla indikationer är inte godkända i alla EU-medlemsstater. Dessutom har ambroxol och bromhexin godkänts i vissa EU-medlemsstater vid indikationer för luftvägssjukdomar vid fasta doskombinationer med olika aktiva substanser. Dessa produkter är kontraindicerade i olika undergrupper av den pediatriiska populationen i EU:s medlemsstater. Ambroxol och bromhexin saluförs i flera beredningar för oral, nasal, oromucosal, intravenös eller rektal administrering under olika fantasinamn. Ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel finns som receptfria samt receptbelagda läkemedel.

1 – Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av PRAC

Säkerhetsproblem

Allvarliga hudbiverkningar

Säkerhetsinformationen från innehavarna av godkännande för försäljning, från Eudravigilance och från litteraturen täcker sammanlagt omkring 300 fallrapporter om misstänkta allvarliga hudbiverkningar, av vilka många har möjliga störande faktorer. Fyra fall av allvarliga hudbiverkningar som hämtats från

Eudravigilance och tre andra från litteraturen har bedömts vara förknippade med ambroxol. PRAC ansåg att det fanns en rimlig möjlighet för att ambroxol och bromhexin är förknippade med allvarliga fördröjda överkänslighetsreaktioner förknippade med allvarliga hudbiverkningar.

Överkänslighetsreaktioner är beroende av dos och beredning, varför den möjliga risken för att utveckla överkänslighetsreaktioner inräknat allvarliga hudbiverkningar gäller alla ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel. PRAC noterade att den uppskattade globala exponeringen av enbart originalläkemedlen är över 50 miljoner patientår, samt omkring 6,8 miljoner patientår i EU under det senaste decenniet. PRAC fann att beläggen för en risk för allvarliga hudbiverkningar förknippade med ambroxol och bromhexin är svaga.

Många patienter med allvarliga hudbiverkningar får olika mukolytiska eller sekretolytiska medel inom den relevanta tidsperioden före starten av deras önskade händelse. Oftast får dessa patienter ett antal läkemedel samtidigt vilket försvårar orsaksbedömningen. Eftersom allvarliga hudbiverkningar ibland inleds med influensaliknande symtom kan vissa patienter också börja ta ambroxol eller bromhexin för att lindra dessa symtom, medan de typiska hudreaktionerna uppstår senare och ambroxol eller bromhexin kan betraktas som misstänkt läkemedel. Det bör noteras att läkemedel som sätts in mindre än fyra dagar eller över åtta veckor före reaktionens början sannolikt inte är ansvariga. Många läkemedelsreaktioner kan inte skiljas från naturligt förekommande eller infektionsinducerade utbrott, varför felaktiga diagnoser är vanliga. En snabb upptäckt av allvarliga reaktioner och tidig utsättning av det orsakande medlet är dock den viktigaste faktorn för att minimera morbiditet och mortalitet.

Överkänslighetsreaktioner

Analysen av säkerhetsinformationen från innehavarna av godkännande för försäljning, från Eudravigilance och från litteraturen, visar att beredningar av ambroxol och bromhexin vid deras olika indikationer har förknippats med rapporter om allvarliga omedelbara överkänslighetsreaktioner. Beredningar av ambroxol som är indicerade för sekretolytisk behandling och profylax eller behandling av IRDS och postoperativa bronkopulmonella komplikationer har även förknippats med fördröjda överkänslighetsreaktioner utan allvarlig hudskada. Dessa biverkningar listas dock redan i produktinformationen till de flesta ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel och enligt analysen av de oftast rapporterade önskade händelserna utvalda av SMQ (Standard MedDRA Query) Överkänslighet (bred) fanns inga nya säkerhetsfarhågor. Baserat på dessa uppgifter anses det att känsligheten inom alla åldersgrupper (pediatriska, vuxna och äldre) för förmodade överkänslighetsrelaterade biverkningar av ambroxol eller bromhexin troligtvis är liknande.

En ökning i rapporteringsfrekvensen för anafylaktiska reaktioner under 2012–2014 observerades i förbindelse med ambroxol. Men när man ser på datumet för rapporterna verkar 40 rapporter, av de 119 som sammanlagt rapporterades för originalläkemedlet efter det första godkännandet för försäljning, ha skickats i två tillverkningssatser av den kinesiska hälsomyndigheten till innehavaren av godkännande för försäljning av originalläkemedlet för dessa produkter. Denna ökning i rapporteringen följer genomförandet av en ny farmakovigilansförordning i Kina som kan ha påverkat rapporteringen av biverkningar och inte återspeglar en ny farhåga för säkerheten.

Effekt

De kliniska studier som utfördes under utvecklingen av bromhexin- och ambroxol-innehållande läkemedel mellan 1950-talet och 1980-talet var betydligt mindre standardiserade än vad som skulle krävas idag, och skulle inte helt uppfylla de aktuella kraven vad gäller validerade effektmått, statistisk bekräftelse eller god klinisk sed. Dessa utgör de flesta av de tillgängliga beläggen och i synnerhet vid de indikationer som först godkändes (t.ex. sekretolytisk indikation). Dessutom beaktade PRAC även alla studier som utförts på senare tid och lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning. Ofta ses en stor placeboeffekt i studier som undersöker andningstillstånd, särskilt vid inte allvarliga,

självbegränsande tillstånd. Dessutom är det en utmaning att definiera de relevanta kliniska effektmåtten och mäta symtomen vid dessa tillstånd (Rubin, 2007). PRAC beaktade alla dessa ingående delar i sin granskning av de tillgängliga uppgifterna om effekten av ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel. Det erkänns att de flesta av indikationerna stöds av gamla studier som uppvisar svagheter och brister. I vissa prövningar framgick ingen signifikant skillnad mellan ambroxol eller bromhexin och placebo och i andra sågs en signifikant skillnad i vissa av de studerade effektmåtten. Trots detta rapporterades måttliga men positiva resultat för ambroxol och bromhexin. Det erkänns att de kliniska beläggen från studier på barn är svaga till följd av deras heterogenitet och det låga antalet inskrivna barn. Det erkänns även att begränsningarna och ovissheterna förknippade med datasetet gör att inga tydliga slutsatser kan dras om effekten. Därför kan inte studier som utförts efter det första godkännandet för försäljning ge upphov till nya signifikanta vetenskapliga uppgifter om produkternas effekt.

Bedömning av nytta-riskförhållandet

När PRAC övervägde uppgifter till stöd för säkerhetsfrågor fann kommittén att ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel är förknippade med fallrapporter om omedelbar och fördröjd överkänslighet inräknat överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner inräknat anafylaktisk chock, angioödem, pruritus, utslag och urtikaria. PRAC noterade dock att den observerade ökningen i rapporteringen av anafylaktiska reaktioner för ambroxol-innehållande läkemedel troligtvis var en artefakt till följd av att en ny farmakovigilansförordning genomförts i Kina och inte var en ny farhåga för säkerheten. Vad gäller fördröjda överkänslighetsreaktioner förknippade med allvarliga hudbiverkningar har ett fåtal fall bedömts med säkerhet vara förknippade med ambroxol. Efter att ha utvärderat de enskilda fallrapporterna, och med tanke på arten av dessa händelser, anser PRAC att det finns en rimlig möjlighet för att alla ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel är förknippade med en ökad risk för allvarliga hudbiverkningar inräknat kombinationsprodukter. Den totala rapporteringsfrekvensen är dock mycket låg med tanke på den uppskattade exponeringen och många störande faktorer förekommer i dessa fall, varför beläggen till stöd för denna risk är svaga.

PRAC ansåg att den möjliga risken för allvarliga hudbiverkningar kan hanteras tillräckligt genom de föreslagna ändringarna i produktinformationen som ska informera vårdare och patienter om risken och göra det möjligt att tidigt identifiera tecknen på allvarliga hudbiverkningar och omedelbart avbryta behandlingen om dessa skulle uppträda. Dessutom rekommenderade PRAC att villkoren i samband med överkänslighetsreaktioner i produktinformationen bör harmoniseras. Vidare bör fall av allvarliga hudbiverkningar närmare analyseras i framtida periodiska säkerhetsrapporter. Därför bör cykeln för periodiska säkerhetsrapporter förkortas till en 3-årscykel för att möjliggöra en tät granskning av analyserna.

Vad gäller effekten av ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel fann PRAC att måttligt positiva resultat visserligen uppnåddes, men att beläggen för effekt av ambroxol och bromhexin var behäftade med ett antal svagheter och brister. Detta är inte oväntat med tanke på de metodologiska utmaningarna inom detta behandlingsområde och normerna och kraven för bevis vid tiden för när dessa produkter först utvecklades.

Efter att ha beaktat dessa svagheter, tillsammans med de svaga beläggen för ett säkerhetsproblem från farmakovigilansuppgifterna, kunde inte PRAC dra slutsatsen av de tillgängliga beläggen att riskerna är större än nyttan vid de olika indikationerna. PRAC beaktade även de tillgängliga uppgifterna i den pediatrika populationen. Beläggens nivå medgav ingen ytterligare stratifiering efter åldersgrupp. PRAC fann därför att de tillgängliga beläggen inte motiverade införandet av ytterligare åldersspecifika begränsningar i produktinformationen.

Dessutom diskuterade PRAC behovet av att utföra studier efter godkännandet, och drog slutsatsen att dessa studier troligtvis inte skulle ge upphov till ny robust information som skulle kunna bidra till mer

definitiva slutsatser. En kortare cykel för periodiska säkerhetsrapporter bör införas för att möjliggöra en tät granskning av data som blir tillgängliga om produkternas nytta-riskförhållande.

PRAC har noterat rådet från den pediatrika kommittén (PDCO) att användningen av ambroxol och bromhexin varierar avsevärt inom pediatrik klinisk praxis inom hela EU. Baserat på sin kliniska erfarenhet ansåg PDCO att det inte finns något behov av att använda dessa produkter vid denna indikation hos barn under 2 år. PDCO fann även att dessa produkter inte längre är det föredragna behandlingsalternativet vid IRDS.

Efter att ha beaktat allt detta drog PRAC slutsatsen att de granskade uppgifterna gav stöd åt införandet av ändringar i produktinformationen för att återspegla risken för allvarliga hudbiverkningar, och att de tillgängliga uppgifterna inte motiverar ytterligare åldersbegränsningar för att återspegla farhågorna över nytta-riskförhållandet för ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel.

Övergripande slutsats och skäl till PRAC:s reviderade rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter för ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel.
- PRAC har granskat samtliga data som lämnats in till stöd för säkerheten och effekten av ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel, inräknat uppgifter som lämnats in av innehavarna av godkännandet för försäljning och expertinlägg.
- PRAC ansåg att det finns en rimlig möjlighet för en risk för allvarliga hudbiverkningar förknippade med ambroxol och bromhexin.
- PRAC ansåg att ambroxol och bromhexin är förknippade med en ökad risk för överkänslighetsreaktioner.
- PRAC ansåg att risken för allvarliga hudbiverkningar bör hanteras genom att nämna den i produktinformationen tillsammans med en varning för att göra det möjligt för vårdare och patienter att känna igen prodromerna av allvarliga hudbiverkningar och omedelbart avbryta behandlingen om dessa tecken skulle uppträda.
- PRAC fann att de tillgängliga uppgifterna inte räckte för att motivera nya åldersbegränsningar.

PRAC rekommenderade därför att villkoren för godkännandena för försäljning bör ändras för alla ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel i bilaga I och för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s reviderade rekommendation.

Till följd av detta drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt, förutsatt att ovanstående ändringar införs i produktinformationen.

2 – CMD(h):s reviderade ståndpunkt

Alla de tillgängliga uppgifter som lämnats in avseende läkemedlens säkerhet och effekt granskades av PRAC för bedömning av den potentiella påverkan av de nya identifierade säkerhetsproblemen på det fastställda nytta-riskförhållandet för de godkända läkemedlen. CMD(h) instämmer i PRAC:s övergripande vetenskapliga slutsatser efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation och drar slutsatsen att godkännandena för försäljning av ambroxol- och bromhexin-innehållande läkemedel bör ändras. CMD(h) övervägde PRAC:s rekommendation att de tillgängliga beläggen inte gav tillräckliga

skäl för att påvisa en förändring av det fastställda nytta-riskförhållandet, förutsatt att de rekommenderade ändringarna i avsnitt 4.4 och 4.8 i produktinformationen, i enlighet med bilaga III, genomförs. Endast de antagna ändringar som inkluderats i CMD(h):s yttrande är rättsligt bindande och måste genomföras av medlemsstaterna.