

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Новите резултати от две неклинични проучвания показват, че фенспирид може да индуцира инхибиране на тока на hERG опашката *in vitro* и увеличаване на коригираните QT (QTc) интервали в изолирано и перфузирано сърце на морско свинче. Изчислените граници на безопасност между концентрацията на инхибиране на hERG и ефективната терапевтична плазмена концентрация са под предложената в литературата най-ниска приемлива граница за приложение при хора. Френският компетентен орган (ANSM) счита, че тези резултати, взети заедно с данните за проследяване на лекарствената безопасност, подкрепят риска от удължаване на QTc интервала при тези пациенти. Като се има предвид, че фенспирид е показан за лечение на симптоми на доброкачествени заболявания и че има сериозен риск от непредвидимо удължаване на QT интервала, водещо до проаритмичен потенциал при хората, ANSM заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фенспирид, вече не е благоприятно за лечението на симптоми, свързани с бронхо-белодробни заболявания, и временно спира разрешенията за употреба на тези продукти.

Така на 8 февруари 2019 г. Френският компетентен орган (ANSM) започва неотложна процедура съгласно член 107i от Директива 2001/83/ЕО, която е в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност, като поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения за съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи фенспирид, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

На 16 май 2019 г. PRAC приема препоръка, която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

### Общо резюме на научната оценка на PRAC

Лекарствените продукти, съдържащи фенспирид, са разрешени на национално ниво за лечение на симптоми (напр. кашлица и експекторация), свързани с бронхо-пулмонарни заболявания.

PRAC разгледа всички данни, подадени от ПРУ, получени от заинтересованите страни и представени от ЕМА. Това включва резултатите от гореспоменатото поискано неклинично проучване (Aptuit), две други неклинични проучвания и описания на клинични случаи след пускането на пазара, както и публикувани проучвания за ефикасност.

В проучването Aptuit е показано, че фенспирид блокира hERG каналите при супратерапевтични дози *in vitro* в хетероложна експресионна система, с IC<sub>50</sub> стойност от 15,14 µM. Съществува вероятност стойността на IC<sub>50</sub> да бъде оценена твърде високо (т.е. експерименти, проведени при стайна температура, концентрация на външните K<sup>+</sup> в неизвестна среда, без перфузия на клетки с ДМСО преди добавяне на фенспирид в DMSO, които още извличат ефект от DMSO) и фенспирид може да бъде по-мощен блокер на hERG каналите, отколкото е показано *in vitro*. Изчислените граници на безопасност между получената hERG IC<sub>50</sub> и ефективната терапевтична плазмена концентрация за фенспирид е под най-ниската допустима граница на безопасност, предложена в литературата (между 6 и 26, в зависимост от прилаганата лекарствена форма/доза и от схемата на приложение). Тези много ниски граници също може да бъдат надценени (т.е. плазмените концентрации, съответстващи на максималните дневни дози, не са определени, не е ясно дали анализът е проведен при стабилни плазмени концентрации или не). В допълнение не са показани защитни ефекти по отношение на предизвикването на TdP аритмии (блокада на Nav1.5 и сърдечни L-тип Ca<sup>2+</sup> канали) за фенспирид.

В неотдавнашно проучване *ex vivo* върху изолирани сърца на морско свинче е показано също, че hERG блокадата, упражнявана от фенспирид, може да се превърне в удължаване на QT интервала в подобен концентрационен диапазон, както е наблюдавано в проучването hERG. Наблюдаваното

удължаване в това проучване може да бъде подценено поради необходимата формула за корекция на QT на наблюдаваните дозозависими QTc увеличения с оглед на използвания метод. В допълнение не е наблюдаван ефект на фенспирид върху PR или QRS комплекса на ЕКГ, което предполага, че фенспирид няма значим ефект върху други сърдечни канали и няма компенсаторно действие върху hERG блокадата *in vivo*. Удължаването на QT/QTc интервала не е съпътствано от никакви събития на аритмия или контрактура върху модела със сърце на морско свинче при каквато и да е концентрация на пробата.

В *in silico* модели, фенспирид индуцира удължаване на QT интервала и „ранни след деполяризации“ (EADs; аритмични маркери) в специфични модели на сърдечно-съдово заболяване.

Относно клиничните данни, анализът на конкретни случаи след пускането на пазара, съобщени от момента на получаване на разрешението за употреба, предоставя доказателства в подкрепа на причинно-следствена връзка между появата на удължаване на QT-интервала/TdP при пациенти, най-вече с рискови фактори за тези събития, и лечението с лекарствени продукти, съдържащи фенспирид. Освен това в значителен брой случаи са били налице неспецифични периоди на синкоп, загуба на съзнание, тахикардия и сърцебиене, които може (наред с другите) да са признаци и симптоми на TdP. Отбелязва се, че липсата на ЕКГ диагноза е често срещана в тези случаи, което генерира значителна несигурност относно действителната честота на TdP.

В заключение въз основа на неклинични анализи на приетите сурогатни маркери на TdP, т.е. блокада на hERG опашката на тока и удължаване на QT/QTc интервала, и на спонтанни съобщения след пускане на пазара за потвърдени случаи на TdP, удължаване на QT и камерна фибрилация/аритмия, се счита, че рискът от удължаване на QT интервала, проаритмичният потенциал и свързаният риск от TdP се дължат на употребата на фенспирид.

Предвид сериозността на TdP, която може да доведе до фатален изход, задълбочен анализ на риска би бил от съществено значение за всеки отделен пациент, преди да се започне лечение с фенспирид. Въпреки това, някои рискови фактори за TdP, например вроден синдром на дълъг QT интервал, обикновено са тихи и непредсказуеми. В допълнение извършването на ЕКГ или измерванията на нивата на калий или магнезий не се счита нито за пропорционално в скрининга преди лечението за лекарствен продукт, използван единствено за лечение на доброкачествени симптоми на обикновено самоограничаващи се заболявания, нито е възможно в клиничната практика. Освен това PRAC отбелязва, че с оглед на ниската граница на безопасност, изчислена при дози под дозата, водеща до терапевтичен ефект, намаляването на дозата не би довело до намаляване на риска до приемливо ниво.

В заключение не могат да бъдат определени изпълними и ефективни мерки, които да минимизират този риск до приемливо ниво. Поради това PRAC заключава, че рискът от удължаване на QT интервала, проаритмичният потенциал и свързаният риск от TdP превишават ползите от фенспирид при разрешеното(ите) показание(я). PRAC отбелязва, че до това заключение е достигнал и ПРУ на оригиналния продукт.

PRAC счита, че с оглед на наличните данни генерирането на допълнителни доказателства с помощта на насоките E14 на Международната конференция по хармонизация (ICH) чрез QT/QTc клинично проучване няма да бъде оправдано и няма да позволи идентифицирането на определена група пациенти, при която ползите могат да надвишават рисковете.

Освен това PRAC не може да идентифицира условие(я), което(които), ако е(са) изпълнено(и), ще покаже(ат) положително съотношение полза/риск за тези продукти при определена група пациенти. Следователно PRAC препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи фенспирид.

## Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взема предвид процедурата по член 107i от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи фенспирид (вж. Приложение I).
- PRAC разглежда всички налични данни за лекарствените продукти, съдържащи фенспирид, във връзка с риска от удължаване на QT интервала. Това включва резултатите от неклинични проучвания и описания на клинични случаи след пускането на пазара, както и публикувани проучвания за ефикасност, представени от ПРУ, от заинтересовани страни и предоставени от ЕМА.
- PRAC счита, че употребата на фенспирид е свързана с риск от удължаване на QT интервала и следователно има проаритмичен потенциал и представлява риск от поява на *Torsade de Pointes* (TdP). Удължаването на QT интервала и TdP са непредсказуеми и потенциално животозастрашаващи състояния, които представляват сериозна загриженост за безопасността, особено при симптомите на доброкачествени заболявания, за лечението на които се използват лекарствени продукти, съдържащи фенспирид.
- Като се има предвид, че тези лекарствени продукти се използват само за лечение на симптоми на доброкачествени заболявания, PRAC счита, че никакви приложими и пропорционални мерки няма да позволят ефективно идентифициране на пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала и поява на TdP, и следователно всички свързани с тях мерки за намаляване на риска не могат да бъдат приложени в клиничната практика. Не са идентифицирани други подходящи мерки, които да намалят риска от удължаване на QT интервала до приемливо ниво.
- Освен това PRAC не може да идентифицира условие(я) на разрешението за употреба, което(които), ако бъде(ат) изпълнено(и), ще демонстрира(т) положително съотношение полза/риск за тези продукти при определена група пациенти.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фенспирид, вече не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва отнемане на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи фенспирид.

## Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

CMDh разгледа аргументите, представени в писмена форма от един ПРУ (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.), и заключи, че всички приложими елементи вече са били разгледани от PRAC. Поради това заключенията на PRAC не са променени.

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фенспирид, е неблагоприятно. Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи фенспирид.