

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Τα νέα διαθέσιμα αποτελέσματα δύο μη κλινικών μελετών έδειξαν ότι η φενσπιρίδη μπορεί *in vitro* να αναστείλει το ουραίο ρεύμα hERG, και να αυξήσει τα διορθωμένα διαστήματα QT (QTc) σε απομονωμένες και εμποτισμένες καρδιές ινδικών χοιριδίων. Τα υπολογισθέντα περιθώρια ασφαλείας μεταξύ της ανασταλτικής συγκέντρωσης του hERG και της αποτελεσματικής θεραπευτικής συγκέντρωσης στο πλάσμα ήταν κάτω από τα χαμηλότερα αποδεκτά περιθώρια που προτείνονται στη βιβλιογραφία για τη χορήγηση σε ανθρώπους. Η αρμόδια αρχή της Γαλλίας (ANSM) έκρινε ότι τα αποτελέσματα αυτά, σε συνδυασμό με τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, συνηγορούν υπέρ του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc σε αυτούς τους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η φενσπιρίδη ενδείκνυται για τη θεραπεία ήπιων συμπτωμάτων, και δεδομένης της σοβαρότητας του κινδύνου απρόβλεπτης επιμήκυνσης του διαστήματος QT που οδηγεί σε προαρρυθμικό δυναμικό σε ανθρώπους, η ANSM αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φενσπιρίδη δεν είναι πλέον θετική για τη θεραπεία συμπτωμάτων που σχετίζονται με βρογχοπνευμονικές παθήσεις και ανέστειλε τις άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων.

Κατά συνέπεια, στις 8 Φεβρουαρίου 2019, η αρμόδια αρχή της Γαλλίας κίνησε επείγουσα διαδικασία δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φενσπιρίδη και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι συναφείς άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC διατύπωσε σύσταση στις 16 Μαΐου 2019, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φενσπιρίδη είναι εθνικά εγκεκριμένα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων (π.χ. βήχας και εκπτώσεις (αποχρέμψεις)) που σχετίζονται με βρογχοπνευμονικές παθήσεις.

Η PRAC εξέτασε όλα τα δεδομένα που υπέβαλαν οι ΚΑΚ, τα ενδιαφερόμενα μέρη και ο EMA. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα αποτελέσματα της προαναφερόμενης μη κλινικής μελέτης (Artuit), δύο άλλες μη κλινικές μελέτες και μετεγκριτικές αναφορές περιστατικών, καθώς και δημοσιευμένες μελέτες αποτελεσματικότητας.

Στη μελέτη Artuit αποδείχθηκε ότι η φενσπιρίδη σε υπερθεραπευτικές δόσεις αναστέλλει *in vitro* τους διαύλους hERG σε σύστημα ετερόλογης έκφρασης, με τιμή ανασταλτικής συγκέντρωσης IC<sub>50</sub> της τάξης των 15,14 μΜ. Υπάρχει πιθανότητα η τιμή IC<sub>50</sub> να είναι υπερεκτιμημένη (π.χ. τα πειράματα διενεργούνται σε θερμοκρασία δωματίου, η εξωτερική συγκέντρωση K<sup>+</sup> στο μέσον είναι άγνωστη, μη εμποτισμός των κυττάρων με DMSO πριν από την προσθήκη φενσπιρίδης στο διάλυμα DMSO, με αποτέλεσμα την ακύρωση της επίδρασης του DMSO), η δε φενσπιρίδη θα μπορούσε να είναι ακόμα πιο ισχυρός αναστολέας των διαύλων hERG από ό,τι αποδεικνύεται *in vitro*. Τα υπολογισθέντα περιθώρια ασφαλείας μεταξύ του IC<sub>50</sub> του hERG που επετεύχθηκε και των αποτελεσματικών θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα για τη φενσπιρίδη, ήταν κάτω από τα χαμηλότερα αποδεκτά περιθώρια ασφαλείας που προτείνονται στη βιβλιογραφία (από 6 έως 26, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή/δόση που χορηγείται και ανάλογα με το πρόγραμμα χορήγησης). Τα εν λόγω πολύ χαμηλά περιθώρια ενδέχεται να έχουν υπερεκτιμηθεί (ήτοι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα που αντιστοιχούν στις μέγιστες ημερήσιες δόσεις δεν προσδιορίστηκαν και, συνεπώς, δεν είναι σαφές εάν η ανάλυση διενεργήθηκε σε σταθερές ή μη συγκεντρώσεις στο πλάσμα). Επιπλέον, δεν καταδείχθηκαν

προστατευτικές επιδράσεις της φενσπιρίδης όσον αφορά την πρόκληση αρρυθμιών ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (TdP) (αποκλεισμός διαύλων Nav1,5 και διαύλων τύπου L Ca<sup>2+</sup> της καρδιάς).

Επίσης, σε πρόσφατη *ex vivo* μελέτη σε απομονωμένες καρδιές ινδικών χοιριδίων αποδείχθηκε ότι ο αποκλεισμός του hERG που προκαλείται από τη φενσπιρίδη ενδέχεται να συνεπάγεται επιμήκυνση του διαστήματος QT με παρόμοιο εύρος συγκέντρωσης όπως αυτό της μελέτης hERG. Η παρατηρηθείσα επιμήκυνση στη συγκεκριμένη μελέτη ενδέχεται να είναι υποεκτιμημένη λόγω του απαραίτητου τύπου διόρθωσης του διαστήματος QT για τις παρατηρηθείσες δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις του διαστήματος QTc, βάσει της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε. Επιπλέον, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της φενσπιρίδης στο σύμπλοκο PR ή QRS, γεγονός που υποδηλώνει ότι η φενσπιρίδη δεν έχει σημαντική επίδραση σε άλλους καρδιακούς διαύλους και καμία αντισταθμιστική δράση στον αποκλεισμό του hERG *in vivo*. Η επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc δεν συνοδεύτηκε από κάποια εκδήλωση αρρυθμίας ή σύσπασης στο καρδιακό μοντέλο ινδικών χοιριδίων με καμία από τις υπό δοκιμή συγκεντρώσεις.

Σε μοντέλα *in silico*, η φενσπιρίδη προκάλεσε επιμήκυνση του διαστήματος QT και «πρώιμα εκπολωτικά μεταδυναμικά» (EAD, παράγοντες πρόκλησης αρρυθμίας) σε συγκεκριμένα μοντέλα καρδιαγγειακής νόσου.

Σε ό,τι αφορά τα κλινικά δεδομένα, από την ανάλυση μετεγκριτικών περιστατικών που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά προκύπτουν αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ της εμφάνισης επιμήκυνσης του διαστήματος QT/ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (TdP) σε ασθενείς, κυρίως με παράγοντες κινδύνου για τα συγκεκριμένα συμβάντα, και της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φενσπιρίδη. Επιπλέον, σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων αναφέρθηκαν μη ειδικές περίοδοι συγκοπής, απώλειας συνείδησης, ταχυκαρδίας και αισθήματος παλμών, οι οποίες μπορεί να αποτελούν, μεταξύ άλλων, ενδείξεις και συμπτώματα ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου. Επισημαίνεται ότι η απουσία διάγνωσης βάσει ΗΚΓ είναι συνήθης σε αυτές τις περιπτώσεις, γεγονός που προκαλεί σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με την πραγματική συχνότητα εμφάνισης ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

Συνοπτικά, με βάση μη κλινικές δοκιμές για τους αποδεκτούς υποκατάστατους δείκτες ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, ήτοι αποκλεισμός του ουραίου ρεύματος του hERG και επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc, καθώς και με βάση τις μετεγκριτικές αυθόρμητες αναφορές επιβεβαιωμένων περιστατικών ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, επιμήκυνσης του διαστήματος QT και κοιλιακής μαρμαρυγής/αρρυθμίας, ο κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT, ενός προαρρυθμικού δυναμικού και ο συναφής κίνδυνος ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, θεωρείται επιβεβαιωμένος με τη χρήση της φενσπιρίδης.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου η οποία μπορεί να έχει θανατηφόρα έκβαση, η λεπτομερής ανάλυση κινδύνου είναι ουσιώδους σημασίας για κάθε ασθενή ξεχωριστά πριν από την έναρξη θεραπείας με φενσπιρίδη. Ωστόσο, ορισμένοι παράγοντες κινδύνου της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, όπως το συγγενές σύνδρομο μακρού QT, είναι συνήθως σιωπηροί και απρόβλεπτοι. Επιπλέον, η διενέργεια ΗΚΓ ή η μέτρηση των επιπέδων καλίου ή μαγνησίου δεν θεωρούνται ούτε αναλογικά μέτρα στο πλαίσιο ελέγχου πριν από τη χορήγηση θεραπείας για ένα φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τη θεραπεία ήπιων συμπτωμάτων γενικώς αυτοπεριοριζόμενων παθήσεων, αλλά ούτε και εφικτά στην κλινική πρακτική. Η PRAC επισήμανε περαιτέρω ότι λαμβανομένου υπόψη του χαμηλού περιθωρίου ασφαλείας που υπολογίστηκε με δόσεις μικρότερες της θεραπευτικής, η μείωση της δόσης δεν θα επέτρεπε τη μείωση του κινδύνου σε αποδεκτά επίπεδα.

Συμπερασματικά, δεν μπορεί να προσδιοριστεί κανένα εφικτό και αποτελεσματικό μέτρο για την ελαχιστοποίηση του συγκεκριμένου κινδύνου σε αποδεκτά επίπεδα. Ως εκ τούτου, η PRAC αποφάνθηκε ότι ο κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT, το προαρρυθμικό δυναμικό και ο συναφής κίνδυνος ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου υπερτερούν του οφέλους της φενσπιρίδης στην(στις) εγκεκριμένη(ες)

ένδειξη (ενδείξεις). Η PRAC επισήμανε ότι στο συμπέρασμα αυτό κατέληξε και ο ΚΑΚ του αρχικού προϊόντος.

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC έκρινε ότι η παραγωγή περαιτέρω αποδεικτικών στοιχείων μέσω μιας λεπτομερούς κλινικής μελέτης για το διάστημα QT/QTc στο πλαίσιο της κατευθυντήριας οδηγίας E14 του ICH δεν θα ήταν αιτιολογημένη και δεν επέτρεπε τον σαφή προσδιορισμό του πληθυσμού ασθενών για τους οποίους τα οφέλη θα μπορούσαν να υπερτερούν των κινδύνων.

Επιπλέον, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει κάποια(ες) συνθήκη(ες) η τήρηση της(των) οποίας(ων) θα καταδείκνυε θετική σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων σε έναν καθορισμένο πληθυσμό ασθενών. Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φενσπιρίδη.

### **Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου**

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φενσπιρίδη (βλ. παράρτημα I).
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φενσπιρίδη σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν τα αποτελέσματα μη κλινικών μελετών και μετεγκριτικών αναφορών περιστατικών, καθώς και δημοσιευμένες μελέτες αποτελεσματικότητας που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, τους ενδιαφερόμενους φορείς και τον EMA.
- Η PRAC έκρινε ότι η χρήση φενσπιρίδης σχετίζεται με τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και, ως εκ τούτου, έχει προαρρυθμικό δυναμικό και ενέχει κίνδυνο εκδήλωσης ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου. Η επιμήκυνση του διαστήματος QT και η ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου αποτελούν απρόβλεπτες και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή παθήσεις οι οποίες εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, ειδικότερα λαμβάνοντας υπόψη τα ήπια συμπτώματα για τη θεραπεία των οποίων προορίζονται τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φενσπιρίδη.
- Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για τη θεραπεία ήπιων συμπτωμάτων, η PRAC έκρινε ότι κανένα εφικτό και αναλογικό μέτρο δεν θα μπορούσε να επιτρέψει τον αποτελεσματικό προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου και, ως εκ τούτου, οποιαδήποτε μέτρα ελαχιστοποίησης του σχετικού κινδύνου δεν θα μπορούσαν να εφαρμοστούν στην κλινική πρακτική. Δεν προσδιορίστηκε κανένα άλλο κατάλληλο μέτρο που θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT σε αποδεκτό επίπεδο.
- Επιπλέον, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει όρους στην άδεια κυκλοφορίας η τήρηση των οποίων θα καταδείκνυε θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα σε καθορισμένο πληθυσμό ασθενών.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φενσπιρίδη δεν είναι πλέον θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η Επιτροπή συνιστά την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φενσπιρίδη.

## **Η θέση της CMDh**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Η CMDh εξέτασε τα επιχειρήματα που υποβλήθηκαν γραπτώς από έναν ΚΑΚ (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όλα τα συναφή στοιχεία έχουν ήδη εξετασθεί από την PRAC. Ως εκ τούτου, τα πορίσματα της PRAC δεν επηρεάζονται.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φενσπιρίδη δεν είναι πλέον θετική. Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh συνιστά την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φενσπιρίδη.