

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Kahe mittekliinilise uuringu hiljuti avaldatud tulemused näitasid, et fenspiriid võib merisea isoleeritud ja verrega läbivoolutatud südames *in vitro* esile kutsuda hERG sabavoolu inhibeerimise ning pikendada südame löögisageduse suhtes korrigeeritud QT intervalli (QTc). Arvutatud ohutusmarginaal hERGd inhibeeriva kontsentratsiooni ja efektiivse terapeutilise plasmakontsentratsiooni vahel oli väiksem kui kirjanduses väljapakutud väiksem aktsepteeritav ohutusmarginaal inimesele manustamise korral. Prantsusmaa pädev asutus (ANSM) leidis, et need tulemused koos ravimiohutuse järelevalve andmetega toetavad sellistel patsientidel QTc intervalli pikendamise riski. Võttes arvesse, et fenspiriid on näidustatud eelkõige kergemate sümptomite raviks, ja arvestades teisalt ennustamatu QT intervalli pikendamise riski tõsidust, mis võib põhjustada inimesel proarütmilist seisundit, jõudis ANSM järeldusele, et fenspiriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe bronhopulmonaalsete haiguste sümptomite ravis ei ole enam soodne, ning peatas nende ravimite müügiload.

Seetõttu algatas Prantsusmaa pädev asutus (ANSM) 8. veebruaril 2019 ravimiohutuse järelevalve andmete alusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase ELi kiireloomulise menetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool kirjeldatud probleemide mõju fenspiriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning esitada soovitus, kas asjaomased müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 16. mail 2019 vastu soovitus, mida seejärel arutas kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiserühm.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Fenspiriidi sisaldavad ravimid on saanud riiklikul tasandil müügiloa bronhopulmonaalsete haigustega kaasnevate sümptomite (nt köha ja rögaeritus) raviks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki müügiloa hoidjate, sidusrühmade ja Euroopa Ravimiameti esitatud andmeid. See hõlmas eelnimetatud nõutud mittekliinilise uuringu (Aptuit) tulemusi, veel kahte mittekliinilist uuringut, turustamisjärgseid kõrvaltoimete teatise ja avaldatud efektiivsusuuringuid.

Uuringus Aptuit tõendati, et kui IC_{50} väärtus on 15,14 μM , blokeerib fenspiriid heteroloogses ekspressioonisüsteemis terapeutilisi annuseid ületavate annuste kasutamisel *in vitro* hERG kanaleid. Võimalik, et IC_{50} väärtust hinnati üle (nt katsed viidi läbi toatemperatuuril, väline K^+ kontsentratsioon ei ole teada, enne fenspiriidi lisamist DMSO-le ei tehtud DMSO rakkude perfusiooni, samas DMSO toime lahutati), mistõttu fenspiriid võib olla hERG kanalite tugevatoimelisem blokeerija, kui selgus *in vitro*. Arvutatud ohutusmarginaal saadud hERG IC_{50} väärtuse ja fenspiriidi efektiivse terapeutilise plasmakontsentratsiooni vahel oli väiksem kui kirjanduses väljapakutud väiksem vastuvõetav ohutusmarginaal (vahemikus 6–26, olenevalt manustatud ravimvormist/annusest ja manustamisskeemist). Need väga väikesed ohutusmarginaalid võivad olla ülehinnatud (nt ei tuvastatud maksimaalsetele ööpäevastele annustele vastavaid plasmakontsentratsioone, ei olnud selge, kas analüüs viidi läbi tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonide juures või mitte). Pealegi ei täheldatud fenspiriidil kaitsvat toimet torsade de pointes'i (TdP) arütmiate esilekutsumise suhtes (Nav1.5 ja L-tüüpi Ca^{2+} südamekanalite blokeerimine).

Samuti selgus hiljutises isoleeritud meriseasüdame *ex vivo* uuringus, et fenspiriidi põhjustatud hERG kanalite blokaad võib samades kontsentratsioonivahemikes põhjustada QT intervalli pikendamist, nagu täheldati hERG uuringus. Selles uuringus täheldatud pikendamist võidi alahinnata uuringu meetodikast tuleneva vajaduse tõttu kasutada annusest sõltuvate QTc pikendamiste jaoks QT parandusvalemit. Peale selle ei täheldatud EKGs fenspiriidil mõju PRI ega QRSi kompleksidele, mis näitab, et fenspiriidil ei ole *in vivo* märkimisväärset mõju teistele südamekanalitele ega kompensatoorset toimet hERG kanalite

blokeerimisele. QT/QTc intervalli pikenedes ei kaasnenud merisea südamedelise mitte ühegi katses kasutatud kontsentratsiooniga arütmia ega südamelihase kontraktuuri.

In silico mudelites põhjustas fenspiriid teatud südame- ja veresoonehaiguste mudelites QT intervalli pikenedes ja „varast järeldepolarisatsiooni“ (EAD, arütmia põhjustaja).

Mis puudutab kliinilisi andmeid, siis ilmnesid alates müügiloa väljastamisest teatatud turustamisjärgsete kõrvaltoimete analüüsist tõendid, mis toetasid põhjuslikku seost fenspiriidi sisaldavate ravimite ja QT intervalli pikenedes / TdP esinemise vahel patsientidel, kellest enamikul esinesid nimetatud sündmuste tekke riskitegurid. Suurel arvul juhtudest kasutati ka täpsustamata termineid, nagu süngoop, teadvuskadu, tahhükardia ja palpitatsioonid, mis võivad (muude nähtude ja sümptomite kõrval) olla TdP nähud ja sümptomid. Siinkohal on oluline märkida, et EKG diagnoosi puudumine on sellistel juhtudel tavaline ning see tekitab märkimisväärse ebakindluse TdP tegeliku esinemissageduse hindamise osas.

Kokkuvõttes võib QT intervalli pikenedes riski, proarütmilist potentsiaali ja kaasnevat TdP riski fenspiriidi kasutamisel lugeda tõendatuks, mida näitavad üldtunnustatud TdP asendusnäitajate (hERG sabavoolu blokeerimine ja QT/QTc intervalli pikenedes) mittekliinilised uuringud ja turustamisjärgselt spontaanselt teatatud ja kinnitatud TdP, QT intervalli pikenedes ja südamevatsakeste virvenduse/arütmia juhud.

Arvestades TdP tõsidust, mis võib lõppeda surmaga, tuleb igal individuaalsel patsiendil enne fenspiriidravi alustamist läbi viia põhjalik riskianalüüs. Samas on mõned TdP riskitegurid, näiteks kaasasündinud pika QT intervalli sündroom, tavaliselt asümptomaatilised ja prognoosimatud. Samuti ei ole EKG teostamine ega kaaliumi- või magneesiumisisalduse mõõtmine ravieelsel söelumisel proportsionaalne, kui ravimit kasutatakse üksnes iseparanevate seisundite healoomuliste sümptomite raviks, ega kliinilises praktikas teostatav. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis veel, et arvestades terapeutiliselt efektiivsest annusest väiksemate annuste kasutamisel esinevat väikest ohutusmarginaali ei võimaldaks ka annuse kohandamine vähendada riski vastuvõetava tasemeni.

Kokkuvõttes ei ole võimalik kindlaks teha võimalikke ja tõhusaid meetmeid, mis vähendaksid riski vastuvõetava tasemeni. Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et QT intervalli pikenedes risk, proarütmiline potentsiaal ja seonduv TdP oht on suuremad kui fenspiriidist saadav kasu heakskiidetud näidustustel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et sama järelduse on teinud ka originaalravimi müügiloa hoidja.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et kättesaadavate andmete põhjal ei oleks uute tõendite genereerimine ICH E14 nõuetele vastava põhjaliku QT/QTc kliinilise uuringu näol õigustatud ega võimaldaks selgelt kindlaks määrata patsiendirühma, kelle puhul saadav kasu kaaluks üles riskid.

Lisaks ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada ühtegi haigust, millega kaasneks antud ravimite kasutamisel positiivne kasulikkuse ja riski suhe selgelt kindlaksmääratud patsiendirühmas. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee fenspiriidi sisaldavate ravimite müügiloa tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohast menetlust fenspiriidi sisaldavate ravimite kohta (vt I lisa).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik andmed, mis olid kättesaadavad fenspiriidi sisaldavate ravimite kohta seoses QT intervalli pikenedes ohuga. Need hõlmasid müügiloa hoidjate, sidusrühmade ja Euroopa Raviameti esitatud andmeid mittekliiniliste

uuringute tulemuste, turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimete ja avaldatud efektiivsusuuringute kohta.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et fenspiriidi kasutamine on seotud QT intervalli pikenemise riskiga, mistõttu on ravimil proarütmiline potentsiaal, mis toob kaasa torsade de pointes'i (TdP) riski. QT intervalli pikenemine ja TdP on prognoosimatud ja potentsiaalselt eluohtlikud seisundid, mis kujutavad endast suurt ohutusprobleemi, arvestades eelkõige kergeid sümptomeid, mille raviks kasutatakse fenspiriidi sisaldavaid ravimeid.
- Kuivõrd neid ravimeid kasutatakse ainult kergete sümptomite raviks, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et ükski võimalik ja proportsionaalne meede ei võimaldaks tõhusalt tuvastada QT intervalli pikenemise ja TdP riskiteguritega patsiente ning seetõttu ei oleks võimalik mis tahes riskivähendusmeetmeid kliinilises praktikas rakendada. Samuti ei tuvastatud muid asjakohaseid meetmeid, mis vähendaksid QT intervalli pikenemise riski vastuvõetava tasemeni.
- Lisaks ei tuvastanud ravimiohutuse riskihindamise komitee müügiloa tingimusi, mille järgmine aitaks tagada, et kõnealuste ravimite kasulikkuse ja riski suhe oleks selgelt kindlaksmääratud patsiendirühmas positiivne.

Sellepärast on komitee seisukohal, et fenspiriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam soodne.

Seepärast soovib komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel tühistada fenspiriidi sisaldavate ravimite müügiloa.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste järelduste ja soovitusel alustega.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arutas ühe müügiloa hoidja (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) esitatud kirjalikke argumente ning järeldas, et ravimiohutuse riskihindamise komitee on kõiki asjakohaseid andmeid juba arvesse võtnud. Seetõttu ei muuda see ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusi.

Sellest tulenevalt leiab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et fenspiriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne. Seepärast soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt tühistada fenspiriidi sisaldavate ravimite müügiloa.