

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Rezultati dvaju nekliničkih ispitivanja koji su nedavno postali dostupni pokazali su da fenspirid *in vitro* može izazvati inhibiciju terminalnog toka hERG kanala i povećati korigirane QT (QTc) intervale u izoliranom i perfundiranom srcu zamorca. Izračunate granice sigurnosti između koncentracije koja dovodi do inhibicije hERG i učinkovite terapijske koncentracije u plazmi bile su ispod najniže prihvatljive granice koja je u literaturi predložena za primjenu u ljudi. Francusko nadležno tijelo (ANSM) smatralo je da ti rezultati uzeti zajedno s podacima o farmakovigilanciji potvrđuju postojanje rizika od produljenja QTc intervala u tih bolesnika. Uzimajući u obzir činjenicu da je fenspirid indiciran za liječenje benignih simptoma i ozbiljnost rizika od nepredvidivog produljenja QT-a koje u ljudi dovodi do proaritmijskog potencijala, ANSM je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže fenspirid nije više povoljan za liječenje simptoma povezanih s bronhopulmonalnim bolestima, te je privremeno obustavio odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova.

Dana 8. veljače 2019. francusko nadležno tijelo (ANSM) pokrenulo je hitan postupak na razini Europske unije u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražilo procjenu učinka navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže fenspirid i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili oduzeti.

PRAC je 16. svibnja 2019. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Lijekovi koji sadrže fenspirid odobreni su na nacionalnoj razini za liječenje simptoma (npr. kašalj i iskašljavanje) koji su povezani s bronhopulmonalnim bolestima.

PRAC je razmotrio sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje u promet, koje je primio od interesnih skupina i koje je dostavila EMA. To je uključivalo rezultate prethodno navedenog nekliničkog ispitivanja (Aptuit), dvaju drugih nekliničkih ispitivanja i izvješća o slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet, kao i objavljena ispitivanja djelotvornosti.

U ispitivanju Aptuit dokazano je da fenspirid blokira hERG kanale u dozama koje premašuju terapijske doze *in vitro* u sustavu heterologne ekspresije, uz IC₅₀ vrijednost od 15,14 µM. Postoji mogućnost da je vrijednost IC₅₀ precijenjena (tj. eksperimenti su provedeni na sobnoj temperaturi, vanjska koncentracija K⁺ u okruženju nije poznata, izostanak perfuzije DMSO-a u stanice prije dodavanja fenspirida u DMSO dok se učinak DMSO-a oduzima) te bi fenspirid mogao biti snažniji blokator hERG kanala nego što je utvrđeno *in vitro*. Izračunate granice sigurnosti između dobivene vrijednosti hERG IC₅₀ i učinkovite terapijske koncentracije fenspirida u plazmi bile su ispod najniže prihvatljive sigurnosne granice predložene u literaturi (između 6 i 26, ovisno o farmaceutskom obliku / primijenjenoj dozi i rasporedu primjene). Moguće je da su te vrlo niske granice također bile precijenjene (tj. nisu utvrđene koncentracije u plazmi koje odgovaraju maksimalnim dnevnim dozama, nije jasno je li analiza provedena pri plazmatskim koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže ili ne). Osim toga, nisu dokazani zaštitni učinci fenspirida povezani s izazivanjem TdP aritmija (blokada Nav1.5 i Ca²⁺ kanala tipa L u srcu).

U nedavno provedenom *ex vivo* ispitivanju na izoliranim srcima zamorca također je dokazano da hERG blokada izazvana fenspiridom može rezultirati produljenjem QT-a u sličnom koncentracijskom rasponu koji je zabilježen u hERG ispitivanju. S obzirom na primijenjenu metodu, moguće je da je produljenje zabilježeno u tom ispitivanju umanjeno zbog formule za neophodnu korekciju QT intervala za promatrano QTc povećanje ovisno o dozi. Osim toga, nije uočen učinak fenspirida na PR ili QRS kompleks na EKG-u, što upućuje na to da fenspirid nema značajan učinak na druge kanale u srcu te da nema kompenzacijskog djelovanja hERG blokade *in vivo*. Produljenje QT/QTc intervala nije bilo

popraćeno događajima aritmije ili kontrakture na modelu srca zamorca ni u jednoj testiranoj koncentraciji.

Na temelju *in silico* modeliranja, fenspirid uzrokuje produljenje QT-a i „ranu naknadnu depolarizaciju“ (EAD-ovi, uzročnici aritmije) u specifičnim modelima stanja za kardiovaskularne bolesti.

U pogledu kliničkih podataka, rezultati analize slučajeva prijavljenih nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet podupiru uzročnu povezanost između produljenja QT intervala / TdP-a u bolesnika, uglavnom s čimbenicima rizika za te događaje, i liječenja lijekovima koji sadrže fenspirid. Osim toga, u značajnom broju slučajeva zabilježeni su neodređena razdoblja sinkope, gubitka svijesti, tahikardije i palpitacije, koji mogu (među ostalim) biti znakovi i simptomi TdP-a. Primijećeno je da je u tim slučajevima uobičajen izostanak EKG dijagnoze, što stvara značajnu nesigurnost u pogledu stvarne incidencije TdP-a.

Ukratko, na temelju nekliničkih ispitivanja prihvaćenih zamjenskih markera TdP-a, tj. blokade terminalnog toka hERG kanala i produljenja QT/QTc intervala, te na temelju spontanijavljivanja potvrđenih slučajeva TdP-a nakon stavljanja lijeka u promet, smatra se da je potvrđeno da je primjena fenspirida povezana s produljenjem QT-a i ventrikularnom fibrilacijom / aritmijom, rizikom od produljenja QT-a, proaritmijom i potencijalom i povezanim rizikom od TdP-a.

S obzirom na ozbiljnost TdP-a, koji može dovesti do smrtnog ishoda, neophodna je temeljita analiza rizika za svakog pojedinog bolesnika prije početka liječenja fenspiridom. Međutim, neki čimbenici rizika TdP-a poput kongenitalnog sindroma dugog QT intervala obično su neprimjetni i nepredvidivi. Osim toga, obavljanje EKG-a ili mjerenje razine kalija ili magnezija ne smatra se razmjernim kod probira prije liječenja za lijek koji se primjenjuje isključivo za liječenje benignih simptoma općenito samoograničavajućih stanja, ni izvedivim u kliničkoj praksi. PRAC je nadalje napomenuo da, s obzirom na nisku sigurnosnu granicu izračunatu pri dozama koje su niže od terapijski učinkovite doze, smanjenje doze ne bi omogućilo smanjenje rizika na prihvatljivu razinu.

Zaključno, nisu se mogle utvrditi izvedive i učinkovite mjere kojima bi se taj rizik sveo na prihvatljivu razinu. Stoga je PRAC zaključio da rizik od produljenja QT intervala, proaritmijom i potencijalom i povezanog rizika od TdP-a nadmašuje koristi fenspirida u odobrenim indikacijama. PRAC je zamijetio da je i nositelj odobrenja za izvorni lijek došao do istog zaključka.

PRAC je zaključio da, s obzirom na dostupne podatke, dobivanje dodatnih dokaza putem temeljitog kliničkog ispitivanja QT/QTc u skladu sa smjernicama ICH E14 ne bi bilo opravdano i ne bi omogućilo utvrđivanje populacije bolesnika u kojoj bi koristi mogle nadmašiti rizike.

Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, kada bi bili ispunjeni, pokazali pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove u utvrđenoj populaciji bolesnika. Zbog toga je PRAC preporučio ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže fenspirid.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak proveden u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže fenspirid (vidjeti Prilog I.).
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke za lijekove koji sadrže fenspirid koji se odnose na rizik od produljenja QT intervala. To je uključivalo rezultate nekliničkih ispitivanja i izvješća o slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet, kao i objavljena ispitivanja djelotvornosti koje su podnijeli nositelji odobrenja, interesne skupine i koje je dostavila EMA.
- PRAC je smatrao da je primjena fenspirida povezana s rizikom od produljenja QT intervala, te stoga ima proaritmijom i potencijalom i predstavlja rizik za pojavu torsades de pointes (TdP).

Produljenje QT intervala i TdP nepredvidiva su i potencijalno po život opasna stanja koja predstavljaju ozbiljan razlog za zabrinutost, osobito s obzirom na to da se lijekovi koji sadrže fenspirid primjenjuju za liječenje benignih simptoma.

- Uzimajući u obzir činjenicu da se ti lijekovi primjenjuju samo za liječenje benignih simptoma, PRAC je zaključio da nijedna izvediva i proporcionalna mjera ne bi učinkovito omogućila identificiranje bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika od produljenja QT intervala i TdP-a te se stoga u kliničkoj praksi ne može provesti nijedna povezana mjera minimizacije rizika. Nije utvrđena nijedna druga odgovarajuća mjera kojom bi se rizik od produljenja QT intervala smanjio na prihvatljivu razinu.
- Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji bi, kada bi bili ispunjeni, pokazali pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove u utvrđenoj populaciji bolesnika.

Slijedom toga, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže fenspirid više nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže fenspirid.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

CMDh je razmotrio obrazloženja koja je jedan nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Aflofarm Farmacija Polska Sp. Z O.O.) podnio u pisanom obliku te je zaključio da je PRAC već razmotrio sve relevantne elemente. Stoga to ne utječe na zaključke PRAC-a.

Slijedom toga, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže fenspirid nije povoljan. Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CMDh preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže fenspirid.