

**II priedas**

**Mokslinēs iřvados**

## Mokslinės išvados

Iš gautų naujų dviejų neklinikinių tyrimų rezultatų matyti, kad fenspiridas gali paskatinti hERG uodegos srovės slopinimą *in vitro* ir padidinti koreguotus QT (QTc) intervalus izoliuotoje ir perfuzuotoje jūrų kiaulytės širdyje. Pagal hERG slopinančią koncentraciją ir veiksmingą terapinę koncentraciją plazmoje apskaičiuoti saugumo koeficientai buvo mažesni už literatūroje nurodytą mažiausią priimtina koeficientą, kurį siūloma taikyti, kai šis vaistas skiriamas žmonėms. Prancūzijos kompetentinga institucija (ANSM) laikėsi nuomonės, kad šie rezultatai, juos sudėjęs kartu su farmakologinio budrumo duomenimis, patvirtina QTc intervalo pailgėjimo riziką šiems pacientams. Atsižvelgdama į tai, kad fenspiridas skirtas gydyti sveikatai nepavojingus simptomus, taip pat į nenumatomo QT intervalo pailgėjimo, kuris gali paskatinti ritmo sutrikimus, rizikos žmonėms rimtumą, ANSM priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas gydant su bronchų ir plaučių ligomis susijusius simptomus ir sustabdė šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą.

Todėl 2019 m. vasario 8 d. Prancūzijos kompetentinga institucija (ANSM), atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą skubią Sąjungos procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti.

2019 m. gegužės 16 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, vėliau apsvaustė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

### PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra fenspirido, registruoti nacionaliniu lygmeniu pagal su bronchų ir plaučių ligomis susijusių simptomų (pvz., kosulio ir skrepliavimo) gydymo indikaciją.

PRAC apsvaustė visus registruotojų pateiktus, taip pat iš suinteresuotųjų subjektų gautus ir agentūros pateiktus duomenis, įskaitant pirmiau minėto neklinikinio tyrimo („Aptuit“), kurį prašyta atlikti, rezultatus, dar du neklinikinius tyrimus ir po vaistų pateikimo rinkai gautus pranešimus apie individualius atvejus bei paskelbtus veiksmingumo tyrimus.

„Aptuit“ tyrimas atskleidė, kad heterologinės ekspresijos sistemoje didesnėmis nei terapinės dozėmis naudojamas fenspiridas *in vitro* slopina hERG kanalus ir vidutinė inhibitorinė koncentracija (IC<sub>50</sub>) yra 15,14 μM. Gali būti, kad apskaičiuotoji IC<sub>50</sub> vertė yra didesnė nei tikroji (t. y. bandymai atlikti kambario temperatūroje, nežinoma išorinė K<sup>+</sup> koncentracija aplinkoje, laštelės neperfuzuotos dimetilsulfoksidu (DMSO) prieš suleidžiant fenspirido į DMSO, bet DMSO poveikis minusuotas) ir fenspiridas gali būti stipresnis hERG kanalų blokatorius, nei nustatyta *in vitro*. Pagal hERG IC<sub>50</sub> ir veiksmingą terapinę koncentraciją plazmoje apskaičiuoti fenspirido saugumo koeficientai buvo mažesni už mažiausią priimtina saugumo koncentraciją, kurią siūloma taikyti literatūroje (nuo 6 iki 26, atsižvelgiant į farmacinę formą ir (arba) skiriamą dozę bei vartojimo tvarkaraštį). Šie apskaičiuoti labai nedideli koeficientai taip pat gali būti didesni nei faktiniai (t. y. nenustatyta koncentracija plazmoje pagal didžiausią paros dozę; neaišku, ar analizė atlikta esant nekintamai koncentracijai plazmoje, ar ne). Be to, nenustatyta jokie nuo VST grupės ritmo sutrikimų apsaugančio fenspirido poveikio (kai blokuojami Nav1,5 ir širdies L-tipo Ca<sup>2+</sup> kanalai).

Su izoliuotomis jūros kiaulyčių širdimis neseniai atliktas *ex vivo* tyrimas taip pat atskleidė, kad, koncentracijos intervalui esant panašiam į tokį, koks nustatytas atliekant hERG tyrimą, fenspirido sukelta hERG blokada gali išsivystyti į QT intervalo pailgėjimą. Atsižvelgiant į naudotą metodą, šio tyrimo metu apskaičiuotas pailgėjimas gali būti mažesnis nei faktinis dėl nustatytų nuo dozės

priklausomų QTc intervalo pailgėjimų QT intervalo koregavimo formulės, kurią būtina taikyti. Be to, nenustatyta fenspirido poveikio PR ar QRS kompleksui elektrokardiogramoje (EKG), o tai leidžia manyti, kad fenspiridas neturi reikšmingo poveikio kitiems širdies kanalams ir hERG blokados kompensacinio poveikio *in vivo*. Pailgėjus QT (QTc) intervalui, nė vienos analizuotos koncentracijos atveju jūrų kiaulyčių širdies modelyje nenustatyta nei aritmijos, nei kontraktūros.

Atliekant tyrimą su *in silico* modeliais, fenspiridas sukėlė QT intervalo pailgėjimą ir vadinamąsias ankstyvasias depolarizacijas (angl. *afterdepolarizations*) (jos sukelia ritmo sutrikimus) konkrečiuose širdies ir kraujagyslių sistemos ligos būklės modeliuose.

Kalbant apie klinikinius duomenis, pažymėtina, kad atlikus po vaistų pateikimo rinkai gautų pranešimų apie individualius atvejus analizę, nustatyta duomenų, patvirtinančių gydymo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra fenspirido, priežastinį ryšį su pacientams (daugiausia tiems, kuriems buvo nustatyta šių reiškinų rizikos veiksnių) išsivysčiusiu QT intervalo pailgėjimu ir (arba) versptine skilvelių tachikardija (VST). Be to, labai daug atvejų buvo nurodyti nespecifiniai terminai, kuriais apibūdinama sinkopė, sąmonės praradimas, tachikardija ir palpitacijos, kurie (be kita ko) gali būti VST požymiai ir simptomai. Atkreipiamas dėmesys į tai, kad tokiais atvejais dažnai nebūna atlikta EKG, todėl kyla daug abejonių, ar tikrai pasireiškė VST.

Taigi, remiantis pripažįstamų pakaitinių VST žymenų, t. y. hERG uodegos srovės blokados ir QT (QTc) intervalo pailgėjimo, neklinikinės analizės rezultatais ir po pateikimo rinkai gautais spontaniniais pranešimais apie patvirtintus VST, QT intervalo pailgėjimo ir skilvelių virpėjimo ir (arba) aritmijos atvejus, QT intervalo pailgėjimo rizika, galimas ritmo sutrikimus skatinantis poveikis ir susijusi VST rizika laikomi patvirtintais.

Atsižvelgiant į VST, kuri gali sukelti paciento mirtį, rimtumą, svarbu, kad kiekvieno paciento atveju, prieš pradedant gydymą fenspiridu, būtų atlikta išsami rizikos analizė. Vis dėlto kai kurie VST rizikos veiksniai, kaip antai įgimtas pailgėjusio QT intervalo sindromas, paprastai nesukelia juntamų simptomų ar požymių ir yra nenuspėjami. Be to, laikoma, kad atlikti EKG arba kalio ar magnio kiekio tyrimus yra neproporcinga, kai paciento sveikatos būklė tikrinama prieš pradedant gydymą vaistiniu preparatu, kuris skirtas gydyti tik sveikatai nepavojingus paprastai savaime praeinančių ligų simptomus, ir tai yra neįmanoma klinikinėje praktikoje. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad, atsižvelgiant į apskaičiuotą nedidelį saugumo koeficientą, kai vaistas vartojamas terapinio poveikio neturinčios dozės nesiekiančiomis dozėmis, sumažinus vaisto dozę jo keliama rizika nesumažėtų iki priimtino lygio.

Taigi, nepavyko nustatyti įgyvendinamų ir veiksmingų priemonių, kuriomis būtų galima sumažinti šią riziką iki priimtino lygmens. Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad QT intervalo pailgėjimo rizika, galimas ritmo sutrikimus skatinantis poveikis ir susijusi VST rizika yra svarbesni už fenspirido teikiamą naudą, kai jis naudojamas pagal registruotas (-a) indikacijas (-ą). PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad prie tokios išvados buvo priėjęs ir originalaus vaisto registruotojas.

PRAC laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į turimus duomenis, būtų nepagrįsta stengtis surinkti daugiau duomenų atliekant Tarptautinės konferencijos dėl žmoniems skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo gaires Nr.14 visapusiškai atitinkantį QT (QTc) klinikinį tyrimą, ir kad tie duomenys nesuteiktų galimybės apibrėžti pacientų populiacijos, kurioje šių vaistų nauda būtų didesnė už jų keliamą riziką.

Be to, PRAC nepavyko nustatyti sąlygos (-ų), kurią (-ias) įvykdžius būtų įrodytas teigiamas šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis apibrėžtoje pacientų populiacijoje. Dėl šių priežasčių PRAC rekomendavo panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido, registracijos pažymėjimų galiojimą.

## **Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido (žr. I priedą);
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistinius preparatus su fenspiridu, susijusius su QT intervalo pailgėjimo rizika, įskaitant neklinikinių tyrimų rezultatus ir po vaistų pateikimo rinkai gautus pranešimus apie individualius atvejus, taip pat registruotojų, suinteresuotųjų subjektų ir EMA pateiktus paskelbtus veiksmingumo tyrimus;
- PRAC nusprendė, kad fenspirido vartojimas susijęs su QT intervalo pailgėjimo rizika, todėl jis gali paskatinti ritmo sutrikimus ir kelti verpstinės skilvelių tachikardijos (VST) riziką. QT intervalo pailgėjimas ir VST yra nenuspėjami ir grėsmę gyvybei galintys kelti sutrikimai, kurie yra itin svarbūs saugumo požiūriu, ypač atsižvelgiant į sveikatai nepavojingus simptomus, kurie gydomi vaistiniais preparatais su fenspiridu.
- Atsižvelgdamas į tai, kad šie vaistiniai preparatai skirti gydyti tik sveikatai nepavojingus simptomus, PRAC laikėsi nuomonės, jog nėra jokių įmanomų ir proporcingų priemonių, kurios suteiktų galimybę veiksmingai nustatyti pacientus, kuriems gali kilti QT intervalo pailgėjimo ir VST rizika, ir todėl klinikinėje praktikoje neįmanoma įgyvendinti jokių susijusių rizikos mažinimo priemonių. Nenustatyta kitų tinkamų priemonių, kuriomis būtų galima iki priimtino lygio sumažinti QT intervalo pailgėjimo riziką;
- be to, PRAC nepavyko nustatyti registracijos pažymėjimo sąlygos (-ų), kurią (-ias) įvykdžius būtų įrodytas teigiamas šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis apibrėžtoje pacientų populiacijoje;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido, registracijos pažymėjimus.

### **CMD(h) sutarimas**

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

CMD(h) apsvaustė vieno registruotojo („Aflofarm Farmacija Polska Sp. Z O.O.“) raštu pateiktus argumentus ir priėjo prie išvados, kad PRAC jau apsvaustė visus svarbius elementus. Todėl tai neturi įtakos PRAC išvadoms.

Taigi, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas. Todėl, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CMD(h) rekomenduoja panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fenspirido, registracijos pažymėjimus.