

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Nesen iegūtie dati no diviem neklīniskajiem pētījumiem liecina, ka fenspirīds var ierosināt *hERG* plūsmas astes nomākšanu *in vitro* apstākļos un paaugstināt koriģētos QT (QTc) intervālus izolētā un perfuzētā jūrascūciņas sirdī. Aprēķinātās drošuma rezerves vērtības starp inhibēto *hERG* koncentrāciju un efektīvo terapeitisko koncentrāciju plazmā bija zem zemākās pieļaujamās robežvērtības, kas ierosināta zinātniskajās publikācijās lietošanai cilvēkiem. Francijas kompetentā iestāde (ANSM) uzskatīja, ka šie rezultāti apvienojumā ar farmakovigilances datiem pamato to, ka šiem pacientiem pastāv QTc intervāla pagarināšanās risks. Tā kā fenspirīds ir indicēts labdabīgu simptomu ārstēšanai un nopietnais neparedzamas QT intervāla pagarināšanās risks rada aritmiju veicinošu potenciālu cilvēkiem, ANSM secināja, ka fenspirīdu saturošo zāļu ieguvuma un riska līdzsvars ar bronhopulmonālajām slimībām saistīto simptomu ārstēšanā vairs nav labvēlīgs un apturēja šo zāļu reģistrācijas apliecības.

Tāpēc Francijas kompetentā iestāde (ANSM) 2019. gada 8. februārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu uzsāka steidzamu Eiropas Savienības procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (PRAC) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz fenspirīdu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību un izdot ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai jā anulē.

PRAC 2019. gada 16. maijā pieņēma ieteikumu, kuru CMDh ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

### PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Fenspirīdu saturošās zāles ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā bronhopulmonālo slimību simptomu (piemēram, klepus un krēpu) ārstēšanai.

PRAC izskatīja visus datus, ko iesnieguši reģistrācijas apliecību īpašnieki (RAĪ), kas saņemti no ieinteresētajām pusēm un ko nodrošinājusi EMA. Tie ietvēra rezultātus no iepriekš minētā pieprasītā neklīniskā pētījuma (Aptuit), diviem citiem neklīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas gadījumu ziņojumiem, kā arī publicētiem efektivitātes pētījumiem.

Aptuit pētījumā tika pierādīts, ka fenspirīds supraterapeitiskās devās bloķē *hERG* kanālus *in vitro* apstākļos heterologā ekspresijas sistēmā ar IC<sub>50</sub> vērtību 15,14 μM. Iespējams, ka IC<sub>50</sub> vērtība ir novērtēta pārāk augstu (proti, eksperimentus veica istabas temperatūrā, ārējā K<sup>+</sup> koncentrācija vidē nav zināma, netika veikta šūnu perfūzija ar DMSO pirms fenspirīda pievienošanas DMSO, tādējādi mazinot DMSO efektu) un fenspirīdam varētu piemist vēl spēcīgāka *hERG* kanālus bloķējoša iedarbība, nekā uzrādīts *in vitro* apstākļos. Aprēķinātās drošuma rezerves vērtības starp iegūto *hERG* IC<sub>50</sub> un fenspirīda efektīvo terapeitisko koncentrāciju plazmā bija zem zemākās pieļaujamās drošuma robežvērtības, kas ierosināta zinātniskajās publikācijās (robežās no 6 līdz 26 atkarībā no zāļu formas/lietotās devas un lietošanas grafika). Šis joti mazās rezerves vērtības arī varētu būt novērtētas par augstu (proti, netika noteikta maksimālajām dienas devām atbilstošā koncentrācija plazmā, nav skaidrs, vai analīze tika veikta ar stabilu koncentrāciju plazmā vai ne). Turklāt tika pierādīts, ka fenspirīdam nav aizsargājošas iedarbības pret *TdP* aritmiju ierosināšanu (Nav1.5 un sirds L-tipa Ca<sup>2+</sup> kanālu blokāde).

Nesenā *ex vivo* pētījumā ar izolētām jūrascūciņu sirdīm arī tika pierādīts, ka fenspirīda ierosinātā *hERG* blokāde var izraisīt QT intervāla pagarināšanos līdzīgā koncentrāciju diapazonā, kāds novērots *hERG* pētījumā. Novērotā intervāla pagarināšanās šajā pētījumā varētu būt novērtēta par zemu, jo izmantotās metodes dēļ novērotā no devas atkarīgā QTc pieauguma formulā bija jā koriģē QT. Turklāt EKG netika novērota nekāda fenspirīda ietekme uz PR vai QRS kompleksu, kas varētu liecināt, ka fenspirīdam nav nozīmīgas ietekmes uz citiem sirds kanāliem un nav nekādas *hERG* blokādi kompensējošas darbības *in vivo* apstākļos. QT/QTc intervāla pagarināšanos nepavadīja nekādi aritmiski

vai ar kontraktūru saistīti notikumi jūscūciņas sirds modelī nevienā analizēs pārbaudītajā koncentrācijā.

*In silico* modeļos fenspirīds ierosināja QT intervāla pagarināšanos un "agrīnas pēcdepolarizācijas" (APD; aritmijas marķieri) konkrētos kardiovaskulāro slimību stāvokļu modeļos.

Attiecībā uz klīniskajiem datiem analīze par pēcreģistrācijas posma gadījumiem, par kuriem ziņots pēc reģistrācijas apliecības izsniegšanas, sniedz pierādījumus cēloņsakarībai starp ārstēšanu ar fenspirīdu saturošām zālēm un QT intervāla pagarināšanos/*TdP* rašanos, galvenokārt pacientiem ar šādu notikumu riska faktoriem. Turklāt nozīmīgā skaitā gadījumu bija nespecifiski formulēta sinkope, samaņas zudums, tahikardija un sirdsklauves, kas (cita starpā) var būt *TdP* pazīmes un simptomi. Tiek norādīts, ka šādos gadījumos bieži nav ar EKG apstiprinātas diagnozes, un tas rada ievērojamu neskaidrību par faktisko *TdP* sastopamību.

Kopsavilkumā, balstoties uz akceptēto *TdP* surogātmarķieru (tas ir, *hERG* plūsmas astes inhibīcijas un QT/QTc intervāla pagarināšanās) neklīniskajām analizēm, kā arī spontānajiem pēcreģistrācijas posma ziņojumiem par apstiprinātiem *TdP*, QT intervāla pagarināšanās un kambaru fibrilācijas/aritmijas gadījumiem, ar fenspirīda lietošanu saistītais QT pagarināšanās risks, aritmiju veicinošais potenciāls un saistītais *TdP* risks tiek uzskatīti par apstiprinātiem.

Ņemot vērā to, ka *TdP* ir nopietns stāvoklis, kas var izraisīt letālu iznākumu, katram individuālajam pacientam pirms ārstēšanas ar fenspirīdu uzsākšanas būtu jāveic rūpīga riska analīze. Taču daži *TdP* riska faktori, piemēram, iedzimts ilga QT intervāla sindroms, parasti ir slēpti un neparedzami. Turklāt EKG izmeklējumi vai kālija un magnija līmeņa mērīšana netiek uzskatīta par samērīgu skrīningam pirms ārstēšanas ar zālēm, kuras lieto tikai parasti spontāni pārejošu slimību labdabīgo simptomu ārstēšanai, un to arī nevarētu praktiski īstenot klīniskajā praksē. *PRAC* arī norādīja, ka, ņemot vērā aprēķināto mazo drošuma rezervi devām, kuras ir zemākas par terapeitiskā efekta devu, devas samazināšana nenodrošinātu riska pazemināšanu līdz pieņemamam līmenim.

Kopumā nevarēja atrast praktiski īstenojamus un efektīvus pasākumus, kas šo risku mazinātu līdz pieņemamam līmenim. Tāpēc *PRAC* secināja, ka QT intervāla pagarināšanās risks, aritmiju veicinošais potenciāls un saistītais *TdP* risks pārsniedz fenspirīda ieguvumus apstiprinātaj(-s) indikācijā(-s). *PRAC* norādīja, ka šādu secinājumu izdarīja arī iniciatora RAĪ.

*PRAC* uzskatīja, ka, ņemot vērā pieejamos datus, papildu pierādījumu gūšana ar *ICH E14* vadlīnijām atbilstošu rūpīgu klīnisko pētījumu par QT/QTc intervālu nebūtu pamatota un neļautu noteikt konkrētu pacientu populāciju, kurā ieguvumi atsver risku.

Turklāt *PRAC* nevarēja identificēt nosacījumus, kuru izpildīšanas gadījumā būtu pierādīta labvēlīga šo zāļu ieguvuma un riska attiecība konkrētajā pacientu populācijā. Tāpēc *PRAC* iesaka atsaukt fenspirīdu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. i pantu par fenspirīdu saturošām zālēm (skatīt I pielikumu).
- *PRAC* izskatīja visus par fenspirīdu saturošām zālēm pieejamos datus saistībā ar QT intervāla pagarināšanās risku. Tas ietvēra rezultātus no neklīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas posma gadījumu ziņojumiem, kā arī publicētajiem efektivitātes pētījumiem, ko iesniedza RAĪ un ieinteresētās personas un nodrošināja EMA.
- *PRAC* uzskatīja, ka fenspirīda lietošana ir saistīta ar QT intervāla pagarināšanās risku, tāpēc šīm zālēm piemīt aritmiju veicinošs potenciāls un tās izraisa *Torsade de Pointes (TdP)* tipa

kambaru tahikardijas risku. QT intervāla pagarināšanās un *TdP* ir neparedzami un potenciāli dzīvībai bīstami stāvokļi, kas rada lielas bažas par drošumu, it īpaši tāpēc, ka fenspirīdu saturošās zāles lieto labdabīgu simptomu ārstēšanai.

- Tā kā šīs zāles lieto tikai labdabīgu simptomu ārstēšanai, *PRAC* uzskatīja, ka nav nekādu praktiski īstenojamu un samērīgu pasākumu, kas ļautu efektīvi noteikt, kuriem pacientiem ir QT intervāla pagarināšanās un *TdP* riska faktori, tāpēc saistītos riska mazināšanas pasākumus nebūtu iespējams īstenot klīniskajā praksē. Netika noteikti nekādi citi piemēroti pasākumi, kas mazinātu QT intervāla pagarināšanās risku līdz pieņemamam līmenim.
- Turklāt *PRAC* nevarēja arī identificēt reģistrācijas apliecības nosacījumus, kuru izpildīšanas gadījumā būtu pierādīta labvēlīga šo zāļu ieguvuma un riska attiecība konkrētā pacientu populācijā.

Tāpēc komiteja uzskata, ka fenspirīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav labvēlīga.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu komiteja iesaka atsaukt fenspirīdu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

### **CMDh nostāja**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

*CMDh* izskatīja argumentus, ko rakstveidā bija iesniedzis viens RAĪ (*Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z.O.O.*), un secināja, ka *PRAC* jau ir aplūkojusi visus nozīmīgos elementus. Tāpēc *PRAC* secinājumi netiek mainīti.

Attiecīgi *CMDh* uzskata, ka fenspirīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav labvēlīga. Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CMDh* iesaka atsaukt fenspirīdu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.