

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI /Substância ativa + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Еуреспал	Cloridrato de Fenspirida 80 mg Comprimido	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bulgária	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Еуреспал	Cloridrato de Fenspirida 0,2 g/100 ml	Xarope	Via oral
Bulgária	Medana Pharma Spolka Akcyjna	Сиресп	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
França	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Pneumorel	Cloridrato de Fenspirida 80 mg Comprimido	Comprimido revestido	Via oral
França	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Pneumorel	Cloridrato de Fenspirida 0,2 g/100 ml	Xarope	Via oral
Letónia	Medana Pharma Spolka Akcyjna	Kudorp	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Lituânia	Medana Pharma Spolka Akcyjna	Kudorp	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.	Pulneo	Cloridrato de Fenspirida 25 mg/ml	Gotas orais, Solução	Via oral
Polónia	Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.	Pulneo	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.	Pulneo O Smaku Coli	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado-Membro do EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI /Substância ativa + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena	Fenspogal	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	Hasco-Lek	Eurefin	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Eurespal	Cloridrato de Fenspirida 80 mg Comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Medana Pharma Spolka Akcyjna	Fosidal O Smaku Malinowym	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	Medana Pharma Spolka Akcyjna	Fosidal O Smaku Pomarańczowym	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	Polfarmex S.A.	Elofen	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral
Portugal	Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda.	Pneumorel	Cloridrato de Fenspirida 80 mg Comprimido	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda.	Pneumorel	Cloridrato de Fenspirida 0,2 g/100 ml	Xarope	Via oral
Roménia	Gedeon Richter România S.A.	Epistat	Cloridrato de Fenspirida 80 mg Comprimido	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Eurespal	Cloridrato de Fenspirida 80 mg Comprimido	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Eurespal	Cloridrato de Fenspirida 2 mg/ml	Xarope	Via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Os resultados recentemente disponíveis de dois estudos não clínicos mostraram que a fenspirida pode induzir uma inibição da corrente de cauda do hERG *in vitro* e aumentar os intervalos QTc corrigidos (QTc) no coração isolado e perfundido de cobaias. As margens de segurança calculadas entre a concentração de inibição do hERG e a concentração plasmática terapêutica eficaz situavam-se abaixo da margem aceitável mais baixa proposta na literatura para administração em seres humanos. A autoridade competente francesa (ANSM) considerou que estes resultados, em conjunto com os dados de farmacovigilância, sustentam o risco de prolongamento do intervalo QTc nestes doentes. Tendo em conta que a fenspirida está indicada para o tratamento de sintomas benignos e a gravidade do risco de prolongamento imprevisível do intervalo QT levar a um potencial pró-arritmico no ser humano, a ANSM concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida deixou de ser favorável no tratamento dos sintomas relacionados com doenças broncopulmonares e suspendeu as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos.

Por conseguinte, em 8 de fevereiro de 2019, a autoridade competente francesa (ANSM) iniciou um procedimento de consulta urgente na União ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 16 de maio de 2019 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Os medicamentos que contêm fenspirida estão autorizados a nível nacional para o tratamento de sintomas (por ex., tosse e expetoração) relacionados com doenças broncopulmonares.

O PRAC analisou todos os dados apresentados pelos titulares da AIM, recebidos das partes interessadas e fornecidos pela EMA. Tal incluiu os resultados do estudo não clínico solicitado acima mencionado (Aptuit), dois outros estudos não clínicos e relatórios de casos pós-comercialização, bem como estudos de eficácia publicados.

O estudo Aptuit demonstrou que a fenspirida bloqueia os canais hERG em doses supraterapêuticas *in vitro* num sistema de expressão heterólogo, com um valor do IC₅₀ de 15,14 µM. Existe a possibilidade de o valor do IC₅₀ ser sobrestimado (isto é, experiências realizadas à temperatura ambiente, concentração externa de K⁺ no meio desconhecido, ausência de perfusão de células com DMSO antes da adição da fenspirida no DMSO, subtraindo, no entanto, o efeito do DMSO) e a fenspirida poder ser um bloqueador mais potente dos canais hERG do que o demonstrado *in vitro*. As margens de segurança calculadas entre o IC₅₀ do hERG obtido e a concentração plasmática terapêutica eficaz da fenspirida situavam-se abaixo da margem de segurança aceitável mais baixa proposta na literatura (entre 6 e 26, dependendo da forma farmacêutica/dose administrada e do esquema de administração). Estas margens muito baixas podem também ter sido sobrestimadas (ou seja, as concentrações plasmáticas correspondentes às doses diárias máximas não foram determinadas, não tendo sido claro se a análise foi realizada em concentrações plasmáticas em estado estacionário ou não). Além disso, não foram demonstrados efeitos protetores relativamente ao desencadeamento de arritmias TdP (bloqueio dos canais Nav1.5 e Ca²⁺ do tipo L) para a fenspirida.

Foi igualmente demonstrado num estudo *ex vivo* recente em corações de cobaias isolados que o bloqueio do hERG exercido pela fenspirida pode traduzir-se num prolongamento do intervalo QT num intervalo de concentração semelhante ao observado no estudo do hERG. O prolongamento observado pode estar subestimado neste estudo devido à fórmula de correção do intervalo QT necessária dos

aumentos do intervalo QTc dependentes da dose observados, tendo em conta o método utilizado. Além disso, não se observou qualquer efeito da fenspirida sobre o complexo PR ou QRS do ECG, sugerindo que a fenspirida não tem um efeito significativo sobre outros canais cardíacos nem ação compensatória do bloqueio do hERG *in vivo*. O prolongamento do intervalo QT/QTc não foi acompanhado por quaisquer acontecimentos de arritmia ou contractura no modelo cardíaco da cobaia em qualquer concentração de doseamento.

Em modelos *in silico*, a fenspirida induziu o prolongamento do intervalo QT e «pós-despolarizações precoces» (EAD, early afterdepolarizations; makers arrítmicos) em modelos específicos de estado de doença cardiovascular.

Relativamente aos dados clínicos, a análise de casos pós-comercialização notificados desde a autorização de introdução no mercado revelou evidências que sustentam uma associação causal entre a ocorrência de prolongamento do intervalo QT/TdP nos doentes, principalmente com fatores de risco para estes acontecimentos, e o tratamento com medicamentos que contêm fenspirida. Adicionalmente, foram observados termos de síncope não específicos, perda de consciência, taquicardia e palpitações que podem (entre outros) ser sinais e sintomas da presença de TdP num número significativo de casos. Note-se que a falta de diagnóstico por ECG é frequente nestes casos, o que gera incertezas significativas quanto à incidência real de TdP.

Em resumos baseados em ensaios não clínicos dos marcadores substitutos aceites de TdP, isto é, bloqueio da corrente de cauda do hERG e prolongamento do intervalo QT/QTc, e em relatórios espontâneos pós-comercialização de casos confirmados de TdP, prolongamento do intervalo QT e fibrilação/arritmia ventricular, o risco de prolongamento do intervalo QT, um potencial pró-arrítmico e o risco associado de TdP são considerados confirmados com a utilização de fenspirida.

Tendo em conta a gravidade da TdP, que pode levar a um resultado fatal, seria essencial uma análise aprofundada do risco para cada doente individual antes do início do tratamento com fenspirida. No entanto, alguns fatores de risco de TdP, como a síndrome do QT longo congénito, são geralmente silenciosos e imprevisíveis. Além disso, a realização de ECG ou de medições dos níveis de potássio ou de magnésio não é considerada proporcionada na triagem pré-tratamento de um medicamento utilizado apenas para tratar sintomas benignos de condições geralmente autolimitantes, nem viável na prática clínica. O PRAC observou ainda que, tendo em conta a baixa margem de segurança calculada com doses abaixo da dose de efeito terapêutico, a redução da dose não permitiria reduzir o risco para um nível aceitável.

Em conclusão, não foi possível identificar medidas viáveis e eficazes que minimizassem este risco para um nível aceitável. Por conseguinte, o PRAC concluiu que o risco de prolongamento do intervalo QT, o potencial pró-arrítmico e o risco associado de TdP são superiores aos benefícios da fenspirida na(s) sua(s) indicação(ões) autorizada(s). O PRAC observou que esta conclusão também foi alcançada pelo titular da AIM do originador.

O PRAC considerou que, tendo em conta os dados disponíveis, a produção de evidências adicionais através de um estudo clínico exaustivo do intervalo QT/QTc segundo a norma ICH E14 não seria justificada e não permitiria identificar a população de doentes definida para os quais os benefícios poderiam ser superiores aos riscos.

Além disso, o PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas, demonstrariam uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos numa população de doentes definida. Consequentemente, o PRAC recomendou a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm fenspirida.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos que contêm fenspirida (ver Anexo I).
- O PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis sobre os medicamentos que contêm fenspirida relativamente ao risco de prolongamento do intervalo QT. Tal incluiu os resultados de estudos não clínicos e relatórios de casos pós-comercialização, bem como estudos de eficácia publicados apresentados pelos titulares da AIM, pelas partes interessadas e fornecidos pela EMA.
- O PRAC considerou que a utilização de fenspirida está associada a um risco de prolongamento do intervalo QT, pelo que tem potencial pró-arritmico e apresenta um risco de Torsade de Pointes (TdP). O prolongamento do intervalo QT e a TdP são condições imprevisíveis e potencialmente fatais que constituem uma preocupação de segurança importante, particularmente tendo em conta os sintomas benignos para os quais são utilizados os medicamentos que contêm fenspirida.
- Tendo em conta que estes medicamentos são apenas utilizados no tratamento de sintomas benignos, o PRAC considerou que nenhuma medida viável e proporcional permitiria identificar eficazmente doentes com fatores de risco de prolongamento do intervalo QT e TdP e que, por conseguinte, quaisquer medidas de minimização do risco relacionadas não poderiam ser implementadas na prática clínica. Não foi identificada qualquer outra medida adequada que reduzisse o risco de prolongamento do intervalo QT para um nível aceitável.
- Além disso, o PRAC não conseguiu identificar a(s) condição(ões) da autorização de introdução no mercado que, se preenchida(s), demonstraria(m) uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos numa população de doentes definida.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida deixou de ser favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm fenspirida.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

O CMDh teve em consideração os argumentos apresentados por escrito por um titular da AIM (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) e concluiu que todos os elementos relevantes já tinham sido considerados pelo PRAC. Portanto, as conclusões do PRAC não são afetadas.

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida não é favorável. Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm fenspirida.

Anexo III

Calendário para a implementação da posição do CMDh

Calendário para a implementação da posição do CMDh

Adoção da posição do CMDh por unanimidade:	Reunião do CMDh de maio de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	26 de junho de 2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros:	26 de julho de 2019