

Παράρτημα ΙΙ

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν
από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Furosemide Vitabalans και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Η φουροσεμίδα είναι διουρητικό της αγκύλης που δρα σε ολόκληρο τον νεφρώνα με εξαίρεση την άπω περιοχή ανταλλαγής. Η φουροσεμίδα διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ εδώ και περισσότερα από 40 χρόνια.

Η αίτηση για έγκριση μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Furosemide Vitabalans υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 10α της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και συνιστά αίτηση βάσει καθιερωμένης χρήσης. Αυτό σημαίνει ότι η αίτηση για το Furosemide Vitabalans βασίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα διαθέσιμα στο ευρύ κοινό, τα δε αποτελέσματα των προκλινικών και κλινικών μελετών μπορούν να υποκατασταθούν από ενδελεχείς αναφορές σε δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία (πληροφορίες διαθέσιμες στο ευρύ κοινό) εφόσον μπορεί να αποδειχτεί ότι οι δραστικές ουσίες του φαρμακευτικού προϊόντος έχουν καθιερωμένη φαρμακευτική χρήση εντός της Κοινότητας επί τουλάχιστον δέκα έτη, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας.

Η φουροσεμίδα τυγχάνει ευρείας χρήσης στην κλινική πρακτική και, κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας, υποβλήθηκαν πολλές δημοσιεύσεις προς υποστήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας. Η μη κλινική επισκόπηση παρέπεμπε σε 29 δημοσιεύσεις διενεργηθείσες έως το 2010, οι οποίες περιέγραφαν μελέτες φαρμακοδυναμικής, γενικής φαρμακολογίας, φαρμακοκινητικής και τοξικολογίας. Το κλινικό μέρος του φακέλου περιελάμβανε 77 δημοσιεύσεις διενεργηθείσες έως το 2009, οι οποίες υποστήριζαν την επίδραση της φουροσεμίδης στη θεραπεία του οιδήματος που σχετίζεται με τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, της κιρρώσεως του ήπατος και της νεφρικής νόσου, περιλαμβανομένων του νεφρωσικού συνδρόμου και της υπέρτασης ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Στο Μέρος ΙΙ της ενότητας Θ παράγραφος 1 στοιχείο δ) του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ αναφέρεται ότι «οι μη κλινικές ή/και οι κλινικές επισκοπήσεις πρέπει να εξηγούν την καταλληλότητα των δεδομένων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία. Πρέπει επίσης να κριθεί κατά πόσο το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρείται παρεμφερές με το προϊόν στο οποίο πρόκειται να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας παρά τις υφιστάμενες διαφορές».

Κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας, η Πολωνία και η Λιθουανία διατύπωσαν την άποψη ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της φουροσεμίδης που υποβλήθηκαν με τον φάκελο της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας δεν μπορούν να εφαρμοστούν για το Furosemide Vitabalans και ότι πρέπει να θεωρηθούν ανεπαρκή. Η έλλειψη δεδομένων αναφορικά με τη βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος δεν αποκλείει την πιθανότητα απρόβλεπτων μεταβολών στη φαρμακοδυναμική απόκριση, αποτυχία της θεραπείας και τοξικές επιδράσεις.

Η αποκεντρωμένη διαδικασία ολοκληρώθηκε την ημέρα 210, με τα περισσότερα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη να συμφωνούν με τα συμπεράσματα της έκθεσης αξιολόγησης του κράτους μέλους αναφοράς, με εξαίρεση την Πολωνία και τη Λιθουανία που ήγειραν ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία (PSRPH). Κατά συνέπεια, η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) κίνησε διαδικασία παραπομπής και ζητήθηκε από τον αιτούντα να τεκμηριώσει ότι η βιβλιογραφία που υποβλήθηκε προς στήριξη της εν λόγω αίτησης ισχύει για το αιτούμενο προϊόν και να αποδείξει ότι η δυνητικά χαμηλότερη ή υψηλότερη έκθεση στη φουροσεμίδα που προκύπτει από τη χρήση του Furosemide Vitabalans, σε σχέση με την έκθεση που προκύπτει κατόπιν χορήγησης του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε στις βασικές κλινικές μελέτες της υποβληθείσας βιβλιογραφίας, δεν επηρεάζει την

αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια. Η μείζων ανησυχία που εξέφρασαν η Πολωνία και η Λιθουανία δεν μπόρεσε να διευθετηθεί κατά τη διάρκεια της παραπομπής στη CMD(h) και, ως εκ τούτου, το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CHMP.

Προς απόδειξη της συνάφειας των βιβλιογραφικών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν προς υποστήριξη της αίτησης για το Furosemide Vitabalans, ο αιτών υπέβαλε τα ακόλουθα δεδομένα:

- Φαρμακευτικά δεδομένα

Το επιχείρημα του αιτούντα ότι οι παραδοσιακές μέθοδοι παραγωγής και τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε σκευάσματα υπό μορφή δισκίων δεν προκαλούν δυνητικά χαμηλότερη ή υψηλότερη έκθεση στη φουροσεμίδα όταν χρησιμοποιείται το Furosemide Vitabalans (σε σύγκριση με την έκθεση που προκύπτει κατόπιν χορήγησης άλλων δισκίων φουροσεμίδης 40 mg) δεν μπορεί να θεωρηθεί επαρκής απόδειξη της ομοιότητας του αιτούμενου προϊόντος με κάποια άλλη φουροσεμίδα που περιγράφεται στη βιβλιογραφία. Επιπλέον, ο αιτών υπέβαλε ένα σύνολο εικόνων διάλυσης, στις οποίες το Furosemide Vitabalans συγκρίνεται με άλλα εννέα δισκία φουροσεμίδης 40 mg. Η CHMP έκρινε ότι τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης που υποδεικνύουν ότι το Furosemide Vitabalans έχει παρόμοια εικόνα διάλυσης με τη φουροσεμίδα των άλλων σκευασμάτων δεν επαρκούν για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του αιτούμενου προϊόντος. Πράγματι, η φουροσεμίδα είναι μια δραστική ουσία με χαμηλή διαλυτότητα και χαμηλή διαπερατότητα (κλάση IV κατά το σύστημα βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS)), γεγονός που δεν δικαιολογεί την παρεκβολή βάσει των φαρμακευτικών δεδομένων. Για την υποστήριξη της καταλληλότητας των βιβλιογραφικών δεδομένων και για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Furosemide Vitabalans απαιτούνται επιπρόσθετα δεδομένα. Επιπλέον, τα δεδομένα *in vitro* δεν μπορούν να αποτελούν τη μόνη απόδειξη ότι τα κλινικά δεδομένα που προκύπτουν από τις υποβληθείσες μελέτες ισχύουν για το Furosemide Vitabalans.

- Φαρμακοκινητικά δεδομένα

Προς απάντηση στη CHMP ο αιτών αναφέρθηκε στα δημοσιευμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής (ΦΚ) τα οποία παρουσιάζουν παραμέτρους ΦΚ για σκευάσματα σε μορφή δισκίων παρόμοια με το Furosemide Vitabalans, καθώς και για άλλα σκευάσματα (λ.χ. δισκίο 20mg). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η απορρόφηση φουροσεμίδης παρουσιάζει ιδιαίτερη μεταβλητότητα (η τιμή της AUC κυμαίνεται από 793,8 έως 3 953 ng·h/ml, η C_{max} από 283,6 έως 2 636 ng/ml, στις δε τιμές C_{max} σημειώνεται σχεδόν δεκαπλάσια διαφορά).

Η CHMP θεώρησε ότι το μεγάλο εύρος των τιμών φαρμακοκινητικής για τα διάφορα προϊόντα φουροσεμίδης των 40 mg δεν αποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Furosemide Vitabalans εμπίπτουν στο ίδιο εύρος τιμών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που αναφέρονται στη βιβλιογραφία δεν επαρκούν για τη στήριξη του ισχυρισμού ότι το Furosemide Vitabalans έχει παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα. Επιπροσθέτως, δεδομένου ότι η φουροσεμίδα είναι μια ιδιαίτερα μεταβλητή ένωση, για τον ακριβή προσδιορισμό των παραμέτρων ΦΚ του προϊόντος και για την τεκμηρίωση της σύνδεσής τους με τα δημοσιευμένα δεδομένα κρίθηκε αναγκαία η υποβολή δεδομένων *in vivo*.

- Κλινικά δεδομένα

Προς στήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Furosemide Vitabalans, ο αιτών υπέβαλε αποκλειστικά δημοσιευμένες μελέτες. Η μελέτη προς υποστήριξη της ασφάλειας της φουροσεμίδης (Dormans et al.¹) που υποβλήθηκε από τον αιτούντα δεν θεωρήθηκε συναφής από τη CHMP διότι στη συγκεκριμένη μελέτη η φουροσεμίδα χρησιμοποιήθηκε ενδοφλεβίως ενώ το Furosemide Viatabalans προορίζεται για χορήγηση από το στόμα σε μορφή δισκίων 40mg. Τα επιχειρήματα που προέβαλε ο

¹ Dormans et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease - an update. J Pharmacokinet Biopharm, 1989 Feb;17(1):1-46

αιτών ότι δεν υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της απορροφούμενης ποσότητας φουροσεμίδης και της διούρησης και ότι το σκεύασμα τόσο ελεγχόμενης όσο και άμεσης αποδέσμευσης προκαλεί σχεδόν τον ίδιο βαθμό διούρησης, κρίθηκε ότι δεν αποδεικνύουν επαρκώς την αποτελεσματικότητα του Furosemide Vitabalans. Ως εκ τούτου, τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών προς επίρρωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της φουροσεμίδης δεν τεκμηριώνουν επαρκώς ότι η φαρμακοκινητική του Furosemide Vitabalans επιτρέπει την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του στην ίδια δοσολογία και στις ενδείξεις για τις οποίες υποβάλλεται αίτηση.

Γενικό πόρισμα

Βάσει των βιβλιογραφικών δεδομένων που υποβλήθηκαν, σε συνδυασμό με τα φαρμακευτικά δεδομένα, ο αιτών δεν κατόρθωσε να τεκμηριώσει τη συνάφεια των εν λόγω δεδομένων προκειμένου να αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Furosemide Vitabalans.

Διαδικασία επανεξέτασης

Κατόπιν της έκδοσης της γνώμης της CHMP και των συστάσεων που έγιναν στο πλαίσιο της συνεδρίασης της επιτροπής τον Οκτώβριο του 2012, ο αιτών Vitabalans Ογ υπέβαλε αίτημα επανεξέτασης στις 12 Νοεμβρίου 2012. Στις 21 Δεκεμβρίου 2012 υποβλήθηκε λεπτομερής αιτιολόγηση του αιτήματος επανεξέτασης. Στις 13 Φεβρουαρίου 2013 πραγματοποιήθηκε συνεδρίαση της ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων κατόπιν αιτήσεως του αιτούντος.

- Λεπτομερείς λόγοι για επανεξέταση που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα

Ο αιτών εξέφρασε τη διαφωνία του επί ορισμένων διαδικαστικών πτυχών της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, της διαδικασίας της ομάδας συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και για την αποκεντρωμένη διαδικασία (CMDh), καθώς και επί της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.

Ωστόσο, επισημαίνεται ότι η CHMP είναι μια επιστημονική επιτροπή και παρότι λειτουργεί εντός νομικού πλαισίου δεν μπορεί να εξετάζει τον ειδικό χαρακτήρα των διαδικαστικών και νομικών πτυχών των διοικητικών διαδικασιών που προβλέπει η νομοθεσία. Κατά συνέπεια, τα διαδικαστικά και νομικά ζητήματα δεν εμπίπτουν στις αρμοδιότητες της CHMP και, ως εκ τούτου, η επανεξέταση της διαδικασίας παραπομπής υπό το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK επικεντρώνεται αποκλειστικά στα επιστημονικά σημεία που τίγονται στους λόγους της επανεξέτασης.

Ο αιτών εξέφρασε τη διαφωνία του προς τη γνώμη της CHMP, οι επιστημονικοί λόγοι της οποίας ερεϊδονται στα παρακάτω σημεία, για τα οποία ο αιτών υποστηρίζει ότι δεν έχουν προσκομιστεί επαρκείς αιτιολογήσεις ή αποδείξεις οι οποίες να εξηγούν:

- τον τρόπο με τον οποίο το χορηγούμενο προϊόν φουροσεμίδα 40 mg εγκυμονεί δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία
- τους λόγους για τους οποίους η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του προϊόντος φουροσεμίδης 40 mg για το οποίο υποβάλλεται αίτηση θα διαφοροποιούνται δραστικά από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα άλλων προϊόντων φουροσεμίδης 40 mg
- τους λόγους για τους οποίους οι παράμετροι φαρμακοκινητικής του προϊόντος φουροσεμίδης 40 mg για το οποίο υποβάλλεται αίτηση θα διαφοροποιούνται από τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής άλλων προϊόντων φουροσεμίδης τα οποία περιγράφονται στη βιβλιογραφία, τον βαθμό της αναμενόμενης διαφοράς και τον τρόπο με τον οποίο η εν λόγω διαφορά μπορεί να αποτελέσει σαφή δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

- Συμπέρασμα της CHMP σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Όπως προαναφέρθηκε, σύμφωνα με το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/EK, οι μη κλινικές ή/και οι κλινικές επισκοπήσεις πρέπει να εξηγούν την καταλληλότητα των δεδομένων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία. Πρέπει να κριθεί κατά πόσο το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρείται παρεμφερές με τα προϊόντα στα οποία πρόκειται να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας παρά τις υφιστάμενες διαφορές.

Για τη σύνδεση του Furosemide Vitabalans με ένα παρόμοιο προϊόν κρίθηκε απαραίτητη μια επιστημονικά έγκυρη προσέγγιση, όπως είναι η κατάδειξη συγκρίσιμων δεδομένων φαρμακοκινητικής.

Επιπροσθέτως, επισημαίνεται ότι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για τον ορισμό του δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία σε σχέση με ένα συγκεκριμένο φάρμακο θεωρείται ότι υφίσταται εάν τα στοιχεία που υποβάλλονται για την τεκμηρίωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας δεν παρέχουν βάσιμη επιστημονική αιτιολόγηση για την αποτελεσματικότητα ή/και εάν τα στοιχεία για την κλινική ασφάλεια δεν παρέχουν κατάλληλη τεκμηρίωση για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι όλα τα δυνητικά θέματα ασφάλειας έχουν επαρκώς και καταλλήλως αντιμετωπιστεί.

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ο αιτών δεν απέδειξε επαρκώς ότι η υποβληθείσα δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με τη φουροσεμίδα ήταν άμεσα εφαρμόσιμη για το Furosemide Vitabalans.

Το επιχείρημα που προέβαλε ο αιτών ότι τόσο οι παραδοσιακές μέθοδοι παρασκευής όσο και τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι επαρκή για την κατάδειξη της σύνδεσης μεταξύ του Furosemide Vitabalans και των άλλων προϊόντων φουροσεμίδης δεν μπορεί να γίνει αποδεκτό. Αναγνωρίζεται ότι η μέθοδος παρασκευής περιγράφεται επαρκώς, ωστόσο μια τεκμηριωμένη διαδικασία παρασκευής αποτελεί μόνο τη βάση για περαιτέρω έρευνες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος για το οποίο υποβλήθηκε η αίτηση και δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή ως απόδειξη ισοδυναμίας με ένα εγκεκριμένο προϊόν.

Επίσης, ο αιτών υποστήριξε ότι η συμπεριφορά διάλυσης σε συνδυασμό με προφανή φαρμακοκινητική ισοδυναμία αποδεικνύει σύνδεση μεταξύ του Furosemide Vitabalans και των άλλων εγκεκριμένων προϊόντων φουροσεμίδης 40mg. Όπως προαναφέρθηκε, το γεγονός ότι τα δεδομένα *in vitro* καταδεικνύουν ομοιότητα μεταξύ των εικόνων διάλυσης του Furosemide Vitabalans και των άλλων προϊόντων που περιέχουν φουροσεμίδα δεν αποδεικνύει ότι η βιοδιαθεσιμότητα των εν λόγω προϊόντων θα είναι παρόμοια, ιδίως με μια δραστική ουσία της κλάσης IV κατά το σύστημα βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS) (χαμηλή διαλυτότητα, χαμηλή διαπερατότητα).

Βάσει μόνο δημοσιευμένων βιβλιογραφικών δεδομένων δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Furosemide Vitabalans θα κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα με αυτές των άλλων αναφερθέντων δισκίων φουροσεμίδης 40 mg ούτε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος για το οποίο υποβάλλεται αίτηση να είναι χαμηλότερη ή υψηλότερη από τη βιοδιαθεσιμότητα των εν λόγω προϊόντων. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Furosemide Vitabalans θα είναι παρόμοιες με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια προϊόντων τα οποία περιέχουν φουροσεμίδα και περιλαμβάνονται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία.

Επιπλέον, όσον αφορά φαρμακευτικές ουσίες υψηλής μεταβλητότητας, όπως είναι το προϊόν για το οποίο υποβάλλεται αίτηση, κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του προϊόντος προκειμένου να αποκλειστεί οιαδήποτε ενδεχόμενη μεταβολή που σχετίζεται με το προϊόν. Πράγματι, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο το σκεύασμα του προϊόντος για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση να παρουσιάσει διαφορετική εικόνα όσον αφορά την φαρμακοκινητική σε

σύγκριση με προϊόντα τα οποία περιέχουν φουροσεμίδη και περιλαμβάνονται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία.

Στον φάκελο που υποβλήθηκε από τον αιτούντα δεν περιλαμβάνονται κλινικά δεδομένα *in vivo* που θα μπορούσαν να καταδείξουν ότι η φαρμακοκινητική εικόνα του Furosemide Vitabalans είναι παρόμοια με την εικόνα των προϊόντων που περιέχουν φουροσεμίδη και περιλαμβάνονται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι πρέπει να καταδειχθεί η συγκρισιμότητα της βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ του προϊόντος για το οποίο υποβάλλεται αίτηση και ενός προϊόντος που περιλαμβάνεται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία, για να στηριχθεί ο ισχυρισμός ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τις ίδιες ενδείξεις. Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα του Furosemide Vitabalans δεν έχει καταδειχθεί για τις ενδείξεις για τις οποίες υποβάλλεται αίτηση, γεγονός που συνιστά σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

- Συνεδρίαση της ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων

Κατόπιν αιτήσεως του αιτούντος, πραγματοποιήθηκε συνεδρίαση ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων. Η εν λόγω ομάδα έκρινε ότι η δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τα δεδομένα διάλυσης που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα δεν ήταν επαρκή για την κατάδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Furosemide Vitabalans. Η ομάδα έκρινε ότι οι μέθοδοι παρασκευής ή τα δεδομένα διάλυσης δεν επαρκούν για την πρόβλεψη της δράσης του προϊόντος *in vivo*. Κρίθηκε απαραίτητη η υποβολή δεδομένων *in vivo* ιδίως όταν πρόκειται για φαρμακευτικό προϊόν που παρουσιάζει τόσο μεγάλο εύρος τιμών φαρμακοκινητικής. Ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταβλητότητα των τιμών φαρμακοκινητικής της φουροσεμίδης είναι ακριβώς η διαδικασία απορρόφησης η οποία εξαρτάται από τις εγγενείς ιδιότητες της εν λόγω ουσίας, ήτοι χαμηλή διαλυτότητα και χαμηλή διαπερατότητα που σχετίζονται με άγνωστες επιδράσεις του σκευάσματος. Τα επιχειρήματα που προέβαλε ο αιτών ότι δεν υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της απορροφούμενης ποσότητας φουροσεμίδης και της διούρησης και ότι το σκεύασμα τόσο ελεγχόμενης όσο και άμεσης αποδέσμευσης προκαλεί σχεδόν τον ίδιο βαθμό διούρησης δεν κρίθηκαν επαρκή από την ομάδα για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Furosemide Vitabalans. Επιπροσθέτως, η ομάδα έκρινε ότι όταν διατίθεται στην αγορά προϊόν για τέτοιου είδους ένδειξη (καρδιακή ανεπάρκεια) ενώ δεν έχει καταδειχθεί η αποτελεσματικότητά του δημιουργούνται λόγοι ανησυχίας σχετικά την ασφάλεια. Δεδομένης της προβλεπόμενης υψηλής μεταβλητότητας του προϊόντος, ο κύριος κίνδυνος της φουροσεμίδης θα ήταν η έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Βάσει των βιβλιογραφικών δεδομένων που υποβλήθηκαν, σε συνδυασμό με τα φαρμακευτικά δεδομένα, ο αιτών δεν κατόρθωσε να τεκμηριώσει τη συνάφεια των εν λόγω δεδομένων προκειμένου να αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Furosemide Vitabalans.

Λόγοι για την απόρριψη

Βάσει των βιβλιογραφικών δεδομένων που υποβλήθηκαν, σε συνδυασμό με την επιπρόσθετη φαρμακευτική τεκμηρίωση, ο αιτών δεν κατόρθωσε να τεκμηριώσει τη συνάφεια των εν λόγω δεδομένων προκειμένου να αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Furosemide Vitabalans και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του.

Εκτιμώντας τα ακόλουθα

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε η Εσθονία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK. Η Πολωνία και η Λιθουανία έκριναν ότι η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας συνιστά δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Ο αιτών δεν απέδειξε επαρκώς ότι η δυνητικά χαμηλότερη ή υψηλότερη έκθεση στη φουροσεμίδη δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

- Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν δεν καταδεικνύουν ότι το Furosemide Vitabalans είναι παρόμοιο με τα προϊόντα που περιγράφονται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία. Λόγω της έλλειψης συναφών αποδεικτικών στοιχείων, η επιτροπή δικαίωσε τις ανησυχίες που ήγειραν τα κράτη μέλη σχετικά με τον δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Η CHMP εισηγήθηκε την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Furosemide Vitabalans και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι).