

## **II lisa**

***Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused***

## **Teaduslikud järeldused**

### ***Furosemide Vitabalansi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte***

Furosemiid on lingudiureetikum, mis toimib kogu nefroni ulatuses peale distaalse osa, kus toimubioonivahetus. Furosemiidil on Euroopa Liidus müügiluba juba üle 40 aasta.

Ravimi Furosemide Vitabalans detsentraliseeritud müügiloa taotlus oli direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10a kohane hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse taotlus. Seega põhines Furosemide Vitabalansi taotlus avalikult kättesaadavatel bibliograafilistel andmetel, sest prekliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemused võib asendada täpsete viidetega avaldatud teaduskirjandusele (avalikule teabele), kui on tõendatud, et ravimi toimeaine on juba vähemalt kümme aastat olnud Euroopa Liidus hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses koos tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutustasemega.

Furosemiidi kasutatakse kliinilises praktikas laialdaselt ning käesolevas detsentraliseeritud menetluses esitati efektiivsuse ja ohutuse toetuseks arvukalt avaldatud teaduspublikatsioone. Mittekliinilises ülevaates viidati 29 publikatsioonile (avaldamisaasta kuni 2010), mis käsitlesid furosemiidi farmakodünaamikat, üldist farmakoloogiat, farmakokineetikat ning toksikoloogiauringuid. Taotluse dokumentatsiooni kliinilises osas viidati 77 publikatsioonile (avaldamisaasta kuni 2009), mis tõendasid furosemiidi efektiivsust kongestiivse südamepuudulikkuse, maksatsirroosi ja neeruhaigusega seotud tursete ravis, sealhulgas nefrootilise sündroomi ja kerge kuni mõõduka hüpertensiooni ravis.

Direktiivi 2001/83/EÜ I lisa II osa punkti 1 alapunkt d sätestab: „Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohaseks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritavat preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba.”

Detsentraliseeritud menetluses jäid Poola ja Leedu arvamusele, et müügiloa taotluse dokumentatsioonis esitatud bibliograafilisi andmeid furosemiidi farmakokineetika kohta ei saa kohaldada Furosemide Vitabalansile, mistõttu tuleb neid pidada ebapiisavaks. Ravimi biosaadavuse andmete puudumise tõttu võib farmakodünaamilises ravivastuses esineda ettenägematud muutusi ja ravi võib ebaõnnestuda, samuti võib tekkida toksilisi toimeid.

Detsentraliseeritud menetlus lõpetati 210. päeval, mil enamik asjaomastest liikmesriikidest nõustus viiteliikmesriigi hindamisaruandega, välja arvatud Poola ja Leedu, kes tõstatasid küsimuse, et ravim võib ohustada rahvatervist. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm (CMD(h)) tegi seepärast esildise ning müügiloa taotlejal paluti põhjendada, miks taotluse toetuseks esitatud kirjandusandmed on asjakohased ravimi puhul, mille müügiluba taotletakse, ja näidata, et Furosemide Vitabalansi kasutamisel – võrreldes ravimiga, mida kasutati taotluses viidatud olulistest kliinilises uuringutes – ei põhjusta võimalik suurem või väiksem kokkupuude furosemiidiga efektiivsus- ega ohutusprobleeme. Koordineerimisrühma esildises ei suudetud Poola ja Leedu tõstatatud küsimust lahendada, mistõttu tehti esildis inimravimite komiteele.

Furosemide Vitabalansi müügiloa taotluse toetuseks esitatud bibliograafiliste andmete asjakohasuse tõendamiseks viitas taotleja järgmistele andmetele:

- Farmatseutilised andmed

Müügiloa hoidja argumenti, et Furosemide Vitabalansi tablettide tavapäraste tootmismeetodite ja laialdaselt kasutatavate abiainetega tõttu ei suurenda ega vähenda tablettide kasutamine kokkupuudet furosemiidiga (võrreldes furosemiidi muude 40 mg tablettide manustamisega), ei saa pidada piisavaks tõendusmaterjaliks, et kirjanduses esitatud furosemiidide andmed saab üle kanda

taotletavale ravimile. Peale selle esitas müügiloo taotleja mitu lahustuvusprofiili, milles Furosemide Vitabalansi tablette oli võrreldud furosemiidi üheksa muu 40 mg tabletiga. Selle uuringu tulemusi, mis näitasid Furosemide Vitabalansi sarnast lahustuvusprofiili furosemiidi muude ravimvormide lahustuvusprofiiliga, ei pidanud inimravimite komitee piisavaks, et tõendada taotletava ravimi efektiivsust ja ohutust. Furosemiid on vähelahustuv ja väikese permeaablusega (BCS IV klass), mis ei toeta farmatseutilistel andmetel põhinevat ekstrapoleerimist, mistõttu on vaja lisaandmeid, mis kinnitaksid esitatud bibliograafiliste andmete asjakohasust Furosemide Vitabalansi efektiivsuse ja ohutuse tõendamisel. Ka *in vitro* andmeid ei saa kasutada ainsa tõendusena, et esitatud uuringute kliinilised andmed kehtivad ka Furosemide Vitabalansi kohta.

- Farmakokineetilised andmed

Vastuses inimravimite komiteele viitas müügiloo taotleja avaldatud farmakokineetilistele andmetele, mis sisaldasid farmakokineetilisi parameetreid nii Furosemide Vitabalansiga sarnaste kui ka erinevate tablettide kohta (nt 20 mg tabletid). Nende andmete alusel on furosemiidi imendumine väga varieeruv (AUC 793,8–3953 ng·h/ml,  $C_{max}$  283,6–2636 ng/ml ja  $\ln C_{max}$  varieerub peaaegu kümme korda).

Inimravimite komitee leidis, et farmakokineetiliste parameetrite suur varieeruvus furosemiidi 40 mg tablettide korral ei tõenda, et Furosemide Vitabalansi tablettide farmakokineetilised parameetrid oleksid samas vahemikus. Kirjanduses avaldatud farmakokineetilised parameetrid ei ole piisavad väitmaks, et Furosemide Vitabalansi tablettide biosaadavus on sarnane. Kuivõrd furosemiid on väga varieeruv ühend, on ravimi farmakokineetika iseloomustamiseks vaja *in vivo* andmeid koos põhjendusega, mis võimaldaks neid seostada kirjandusandmetega.

- Kliinilised andmed

Furosemide Vitabalansi efektiivsuse ja ohutuse osas viitas müügiloo taotleja üksnes avaldatud uuringutele. Uuringut, mille müügiloo taotleja esitas furosemiidi ohutuse toetuseks (Dormans *et al*<sup>1</sup>), ei pidanud inimravimite komitee asjakohaseks, sest uuringus manustati furosemiidi intravenoosselt, kuid Furosemide Viatabalansi 40 mg tablette kavatseti manustada suu kaudu. Müügiloo taotleja väiteid, et puudub korrelatsioon furosemiidi imendunud annuse ja diureesi vahel ning et toimeainet kontrollitult ja kiiresti vabastavad ravimvormid tekitavad sarnase diureesi, ei peetud Furosemide Vitabalansi efektiivsuse tõendamiseks piisavaks. Seetõttu ei tõenda müügiloo taotleja esitatud furosemiidi ohutus- ja efektiivsusandmed piisavalt, et Furosemide Vitabalansi farmakokineetika lubaks seda kasutada kirjanduses viidatud ravimitega samades annustes ja samadel taotletavatel näidustustel ohutult ning efektiivselt.

#### Üldine järeldus

Esitatud bibliograafiliste andmete ja farmatseutilise dokumentatsiooni alusel ei suutnud müügiloo taotleja põhjendada andmete asjakohasust Furosemide Vitabalansi ohutuse ja efektiivsuse tõendamisel.

---

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

## Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse ja soovitude vastuvõtmist oktoobris 2012 toimunud komitee istungil saadi 12. novembril 2012 taasläbivaatamise taotlus müügiloa hoidjalt Vitabalans Oy.

Üksikasjalikud põhjendused taasläbivaatamiseks esitati 21. detsembril 2012. Taotleja palvel toimus ajutise ekspertrühma koosolek 13. veebruaril 2013.

- Taotleja esitatud taasläbivaatamise üksikasjalikud põhjendused

Taotleja ei olnud nõus vastastikuse tunnustamise menetluse, koordineerimisrühma menetluse ja direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse mõne aspektiga.

Siiski tuleb märkida, et inimravimite komitee on teaduskomitee ja kuigi see tegutseb õigusraamides, ei saa komitee arutada seaduses sätestatud administratiivmenetluste protseduurilisi ja juriidilisi aspekte. Protседuurilised ja juriidilised kaalutlused on seega väljaspool inimravimite komitee vastutusalala ja seetõttu keskendus komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse taasläbivaatamisel ainult taasläbivaatamise põhjendustes tõstatatud teaduslikele küsimustele.

Taotleja ei olnud nõus inimravimite komitee arvamusega ja keskendas oma teaduslikud põhjendused järgmistele küsimustele, mille puhul ei ole taotleja väitel esitatud selgeid õigustusi ega tõendeid, mis selgitaksid:

- kuidas taotletav 40 mg furosemiidi sisaldav ravim põhjustaks võimalikku tõsist riski rahvatervisele;
  - miks taotletava 40 mg furosemiidi sisaldava ravimi ohutus ja efektiivsus oleks erinev teistest 40 mg furosemiidi sisaldavatest ravimitest;
  - miks taotletava 40 mg furosemiidi sisaldava ravimi farmakokineetilised parameetrid oleksid erinevad kirjanduses toodud teiste furosemiidi sisaldavate ravimite farmakokineetilistest parameetritest; millises ulatuses eeldatakse nende erinevust ja kuidas erinevus põhjustaks võimalikku tõsist riski rahvatervisele.
- Inimravimite komitee järeldused taasläbivaatamise aluste kohta

Nagu märgitud, sätestab direktiivi 2001/83/EÜ I lisa: „Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohaseks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritavat preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba.”

Seetõttu peeti vajalikuks kasutada teaduslikult põhjendatud lähenemisviisi, nt näidata võrreldavat farmakokineetikat, et tuua esile Furosemide Vitabalansi seos sarnase ravimiga.

Peale selle tuleb märkida, et rahvatervise võimaliku tõsise ohu määratlemise juhiste kohaselt võib rahvatervisele seoses konkreetse ravimiga avalduvat tõsist ohtu pidada tõestatuks, kui terapeutilise efektiivsuse toetamiseks esitatud andmed ei anna kindlaid põhjendusi väidete efektiivsuse kohta ja/või kliinilise ohutuse andmed ei toeta piisavalt järeldust, et kõiki võimalikke ohutusprobleeme on sobival ja piisaval moel käsitletud.

Inimravimite komitee arvates ei tõendanud taotleja piisavalt, et furosemiidi käsitlev kirjandus on otseselt kohaldatav Furosemide Vitabalansile.

Taotleja argumendiga, et traditsioonilised tootmismeetodid ja laialdaselt kasutatavad abiained on piisavad, et näidata Furosemide Vitabalansi ja teiste furosemiidi sisaldavate ravimite seost, ei saa nõustuda. Tootmismeetodit on küll piisavalt kirjeldatud, ent tootmisprotsess on ainult aluseks

taotletava ravimi efektiivsuse ja ohutuse edasistele uuringutele ning seda ei saa pidada taotletava ja müügiluba omava ravimi samaväärsuse tõendiks.

Taotleja väitis ka, et lahustuvuskäitumine koos ilmse farmatseutilise samaväärsusega tõendab Furosemide Vitabalansi ja teiste müügiloaga 40 mg furosemiidi sisaldavate ravimite sarnasust. Nagu juba mainitud, ei tõenda *in vitro* andmed, mis näitavad Furosemide Vitabalansi ja teiste furosemiidi sisaldavate ravimite lahustuvusprofiili sarnasust, et nende ravimite biosaadavus on sarnane, eriti väikese permeaablusega (BCS IV klass) toimeaine puhul (väike lahustuvus, väike permeaablus).

Avaldatud kirjanduse andmete alusel ei ole võimalik järeldada, et Furosemide Vitabalansi farmakokineetilised parameetrid oleksid samas vahemikus kui teiste viidatud 40 mg furosemiidi sisaldavate tablettide omad. Ei saa välistada, et taotletava ravimi biosaadavus võib olla nende ravimite biosaadavusest väiksem või suurem. Seetõttu ei ole võimalik järeldada, et Furosemide Vitabalansi efektiivsus ja ohutus oleksid samad mis viidatud kirjanduses kirjeldatud furosemiidi sisaldavatel ravimitel.

Lisaks tuleks uurida suure varieeruvusega ravimite (nagu taotletav ravim) farmakokineetilist käitumist, et välistada kõik võimalikud ravimiga seotud variatsioonid. Ei saa välistada, et taotletava ravimi ravimvorm käitub farmakokineetika osas erinevalt võrreldes viidatud kirjanduses kirjeldatud furosemiidi sisaldavate ravimitega.

Taotleja esitatud toimik ei sisaldanud *in vivo* kliinilisi andmeid, mis oleksid näidanud, et Furosemide Vitabalansi farmakokineetiline profiil on sarnane viidatud kirjanduses kirjeldatud furosemiidi sisaldavate ravimitega. Inimravimite komitee on arvamisel, et sama näidustuse taotlemiseks tuleb näidata taotletava ravimi ja viidatud kirjanduses kirjeldatud ravimi biosaadavuse võrreldavust. Inimravimite komitee järeldas seetõttu, et Furosemide Vitabalansi efektiivsust ei ole taotletud näidustuste korral näidatud ja see kujutab endast tõsist riski rahvatervisele.

- Ajutise ekspertrühma koosolek

Taotleja nõudel toimus ajutise ekspertrühma koosolek. Ajutine ekspertrühm leidis, et taotleja esitatud avaldatud kirjanduse ja lahustuvuse andmed ei ole piisavad tõendamaks Furosemide Vitabalansi ohutust ja efektiivsust. Rühm leidis, et tootmismeetodite või lahustuvusandmete põhjal ei saa prognoosida, kuidas ravim käitub *in vivo*. Vaja on *in vivo* andmeid, eriti ravimi puhul, mille farmakokineetilised väärtused nii ulatuslikult varieeruvad. Üks teguritest, mis mõjutab furosemiidi farmakokineetilist varieeruvust, on imendumisprotsess, mis sõltub toimeaine eriomadustest / väikesest lahustuvusest ja väikesest permeaablusest, mis on seotud ravimvormi teadmata mõjudega. Taotleja väiteid, et furosemiidi imendunud annuse ja diureesi vahel puudub korrelatsioon ning et toimeainet kontrollitult ja kiiresti vabastavad ravimvormid tekitavad sarnase diureesi, ei pidanud ekspertrühm Furosemide Vitabalansi ohutuse ja efektiivsuse tõendamiseks piisavaks. Peale selle leidis ekspertrühm, et ohutusprobleemiks on ravimi turustamine sellise näidustusega (südamepuudulikkus), kui ravimi efektiivsust ei ole näidatud. Arvestades ravimi eeldatavat suurt varieeruvust, on furosemiidi peamine risk efektiivsuse puudus.

Esitatud bibliograafiliste andmete ja farmatseutilise dokumentatsiooni alusel ei suutnud müügiloa taotleja põhjendada andmete asjakohasust Furosemide Vitabalansi ohutuse ja efektiivsuse tõendamisel.

### **Keeldumise alused**

Esitatud bibliograafiliste andmete ja farmatseutilise lisaandmete alusel ei suutnud müügiloa taotleja põhjendada andmete asjakohasust Furosemide Vitabalansi ja seotud nimetuste ohutuse ja efektiivsuse tõendamisel.

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus Eesti poolt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel algatatud esildismenetlust; Poola ja Leedu olid arvamisel, et müügiloa andmine võib olla ohtlik rahvatervisele;
- müügiloa taotleja ei ole piisavalt tõendanud, et võimalik suurem või väiksem kokkupuude furosemiidiga ei mõjuta ravimi ohutust ja efektiivsust;
- esitatud andmed ei näita, et Furosemide Vitabalans sarnaneb viidatud kirjanduses kirjeldatud ravimitega; tõendite puudumise tõttu otsustas inimravimite komitee, et liikmesriikide tõstatatud küsimus, et ravim võib olla ohtlik rahvatervisele, on põhjendatud,

soovitas inimravimite komitee Furosemide Vitabalansi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa andmisest keelduda.