

## **II pielikums**

***Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra***

## Zinātniskie secinājumi

### ***Furosemide Vitabalans un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums***

Furosemīds ir cīlpas diurētisks līdzeklis, kas darbojas visā nefrona garumā, izņemot distālo apmaiņas vietu. Furosemīds ir reģistrēts Eiropas Savienībā vairāk nekā 40 gadu.

*Furosemide Vitabalans* decentralizētās reģistrācijas apliecības pieteikums bija veidots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta a) punktu kā pieteikums, pamatojoties uz lielu lietošanas pieredzi. Tādēļ *Furosemide Vitabalans* pieteikums ir balstīts uz publiski pieejamiem bibliogrāfiskiem datiem, jo preklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātus ir iespējams aizstāt ar detalizētām atsaucēm uz zinātniskajām publikācijām (publiskajā telpā pieejamo informāciju), ja var pierādīt, ka zāļu aktīvās vielas Kopienā plaši lieto vismaz desmit gadu un tām ir labi zināms iedarbīgums un pieņemams drošuma līmenis.

Furosemīdu plaši lieto klīniskajā praksē, un decentralizētās procedūras laikā tika iesniegtas vairākas iedarbīgumu un drošumu apliecināšanas publikācijas. Neklīniskajā pārskatā bija ietvertas 29 publikācijas līdz 2010. gadam, kurās aprakstīta farmakodinamika, vispārējā farmakoloģija, farmakokinētika un toksikoloģijas pētījumi. Dokumentācijas klīniskajā daļā bija iekļautas atsauces uz 77 publikācijām līdz 2009. gadam, kas apliecina furosemīda iedarbību, ārstējot ar sastrēguma sirds mazspēju saistītu tūsku, aknu cirozi un nieru slimību, arī nefrotisko sindromu un vieglu līdz vidēji smagu hipertensiju.

Direktīvas 2001/83/EK I pielikuma II daļas 1. punktā d) apakšpunktā norādīts, ka "neklīniskajos un/vai klīniskajos pārskatos jāizskaidro iesniegto, uz citām, nevis reģistrējamām zālēm attiecināmo datu nozīmība. Jānovērtē, vai, neraugoties uz atšķirībām, pētītās zāles var uzskatīt par līdzīgām zālēm, par ko iesniegts reģistrācijas apliecības pieteikums".

Decentralizētās procedūras laikā Polija un Lietuva uzskatīja, ka bibliogrāfiskos datus par furosemīda farmakokinētiku, kas norādīti reģistrācijas apliecības dosjē, nevar attiecināt uz *Furosemide Vitabalans* un tie jāuzskata par nepietiekamiem. Zāļu biopieejamības datu neesamība var izraisīt neparedzamas farmakodinamiskās atbildes reakcijas pārmaiņas un neveiksmīgu ārstēšanas rezultātu, kā arī toksisku ietekmi.

Decentralizēto procedūru slēdza 210. dienā. Lielākā daļa iesaistīto dalībvalstu piekrita atsaucēs dalībvalsts novērtējuma ziņojumam, izņemot Poliju un Lietuvu, kas izteica bažas par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai (PSRPH). Līdz ar to CMD(h) tika uzsākta pārskatīšanas procedūra, un pieteikuma iesniedzēju lūdza pamatot, ka publikācijas, kas iesniegtas šā pieteikuma pamatojumam, ir attiecināmas uz pieteikumā norādītajām zālēm, un pierādīt, ka potenciāli mazāka vai lielāka furosemīda iedarbība, lietojot *Furosemide Vitabalans*, salīdzinājumā ar iedarbību, kāda tiek sasniegta pēc pivotālos klīniskos pētījumos izmantoto zāļu lietošanas, kas aprakstīta iesniegtajās publikācijās, neietekmēs iedarbīgumu un drošumu. Nozīmīgās Polijas un Lietuvas izteiktās bažas nebija iespējams atrisināt CMD(h) pārskatīšanas procedūras laikā, tādēļ lietu nosūtīja CHMP.

Lai pierādītu *Furosemide Vitabalans* pieteikuma atbalstam izmantoto bibliogrāfisko datu nozīmību, pieteikuma iesniedzējs atsaucās uz šādiem datiem:

- farmaceitiskie dati

Pieteikuma iesniedzēja argumentu, ka tradicionālās ražošanas metodes, kā arī tablešu zāļu formās plaši izmantotās palīgvielas neizraisītu iespējami mazāku vai lielāku furosemīda iedarbību, lietojot *Furosemide Vitabalans* (salīdzinājumā ar iedarbību, kāda tiek sasniegta pēc citu furosemīda 40 mg tablešu lietošanas), nevar uzskatīt par pietiekamu pierādījumu, lai pārnestu datus par citu

zinātniskajās publikācijās aprakstītu furosemīdu uz pieteikumā norādītajām zālēm. Turklāt pieteikuma iesniedzējs iesniedza vairākus šķīdības raksturojumus, salīdzinot *Furosemide Vitabalans* ar deviņām citām zālēm, kas satur 40 mg furosemīda tabletē. CHMP uzskatīja, ka iesniegtie šā pētījuma rezultāti, kas liecina, ka *Furosemide Vitabalans* bija līdzīgs šķīdības raksturojums kā citiem furosemīda preparātiem, nav pietiekami, lai pierādītu pieteikumā norādīto zāļu iedarbīgumu un drošumu. Furosemīds ir aktīvā viela ar vāju šķīdību un vāju caurlaidību (BCS IV grupa), kas neatbilst ekstrapolācijai, pamatojoties uz farmaceitiskiem datiem. Būtu nepieciešami papildu dati, lai apliecinātu bibliogrāfisko datu nozīmību un pierādītu *Furosemide Vitabalans* drošumu un iedarbīgumu. Turklāt *in vitro* dati nevar būt vienīgais pierādījums tam, ka iesniegto pētījumu dati ir attiecināmi uz *Furosemide Vitabalans*.

- farmakokinētikas dati

Atbildot CHMP, pieteikuma iesniedzējs sniedza papildu atsauci uz publicētajiem farmakokinētikas datiem, iesniedzot *Furosemide Vitabalans* līdzīgu tablešu zāļu formu, kā arī citu zāļu formu (piemēram, 20 mg tablešu u. c.) farmakokinētiskos parametrus. Rezultāti liecināja, ka furosemīda uzsūkšanās ir ļoti dažāda (AUC vērtība ir robežās no 793,8 līdz 3953 ng·h/ml,  $C_{max}$  — no 283,6 līdz 2636 ng/ml, un  $C_{max}$  vērtības atšķiras gandrīz desmit reizes).

CHMP uzskatīja, ka plašais dažādu furosemīda 40 mg zāļu farmakokinētisko vērtību diapazons nepierāda, ka *Furosemide Vitabalans* farmakokinētiskie parametri būs šajā pašā diapazonā. Publikācijās minētie farmakokinētiskie parametri nav pietiekami, lai apgalvotu, ka *Furosemide Vitabalans* būs līdzīga biopieejamība. Ņemot vērā, ka furosemīds ir ļoti mainīgs savienojums, uzskatīja, ka zāļu farmakokinētikas raksturošanai jāiesniedz *in vivo* dati kopā ar pamatojumu, kas ļautu veikt publicēto datu pārnesi.

- klīniskie dati

Lai apliecinātu *Furosemide Vitabalans* iedarbīgumu un drošumu, pieteikuma iesniedzējs atsaucās tikai uz publicētiem pētījumiem. Pētījumu, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis furosemīda drošuma apliecināšanai (*Dormans et al.*<sup>1</sup>), CHMP neuzskatīja par atbilstošu, jo furosemīdu šajā pētījumā ievadīja intravenozi, bet *Furosemide Vitabalans* ir paredzēts lietot iekšķīgi 40 mg tablešu veidā. Pieteikuma iesniedzēja argumentus, ka nepastāv saistība starp absorbēto furosemīda daudzumu un diurēzi un ka ilgstošas un tūlītējas darbības zāļu formas rada gandrīz vienādu diurēzi, uzskatīja par nepietiekamiem *Furosemide Vitabalans* iedarbīguma pierādīšanai. Tādēļ publikāciju dati, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis furosemīda drošuma un iedarbīguma apliecināšanai, nesniedza pietiekami daudz pierādījumu, ka *Furosemide Vitabalans* farmakokinētika ļauj tās droši un efektīvi lietot tādā pašā devā pieteikumā norādīto indikāciju gadījumā.

#### Vispārējs secinājums

Pamatojoties uz iesniegtajiem bibliogrāfiskajiem datiem, kā arī farmaceitiskajiem datiem, pieteikuma iesniedzējam neizdevās pamatot šo datu nozīmību *Furosemide Vitabalans* drošuma un iedarbīguma pierādīšanai.

#### Atkārtotas izvērtēšanas procedūra

Pēc atzinuma un ieteikumu apstiprināšanas CHMP 2012. gada oktobra sēdē 2012. gada 12. novembrī no pieteikuma iesniedzēja *Vitalbans Oy* tika saņemts lūgums veikt atkārtotu izvērtēšanu. Detalizētu

---

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

atkārtotas izvērtēšanas pamatojumu iesniedza 2012. gada 21. decembrī. *Ad-hoc* ekspertu sanāksmi sasauc 2013. gada 13. februārī pēc pieteikuma iesniedzēja lūguma.

- Pieteikuma iesniedzēja iesniegtais detalizēts atkārtotas izvērtēšanas pamatojums

Pieteikuma iesniedzējs nepiekrīt dažiem savstarpējās atzišanas procedūras, *CMD(h)* procedūras un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu veiktās pārskatīšanas procedūras aspektiem.

Taču *CHMP* ir zinātniska Komiteja un tā darbojas, ievērojot tiesību aktus, bet tā nevar spriest par specifiskiem tiesību aktos noteikto administratīvo procedūru norises un juridisko aspektu ieguvumiem. Procesuālu un juridisku apsvērumu izskatīšana neietilpst *CHMP* pienākumos un tādēļ, veicot saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu veiktās pārvērtēšanas procedūras atkārtotu izvērtēšanu, uzmanība tika pievērsta tikai atkārtotas izvērtēšanas pamatojumā minētajiem zinātniskajiem aspektiem.

Pieteikuma iesniedzējs izteica neapmierinātību ar *CHMP* atzinumu, savu zinātnisko pamatojumu pamatojot ar tālāk minētiem punktiem; pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka nav sniegts viennozīmīgs pamatojums vai pierādījumi, lai izskaidrotu:

- kā pieteikumā norādītā furosemīda 40 mg zāļu forma varētu izraisīt nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- kādēļ pieteikumā norādītā furosemīda 40 mg preparāta drošums un iedarbīgums varētu būtiski atšķirties no citiem furosemīda 40 mg preparātiem;
- kādēļ pieteikumā norādītā furosemīda 40 mg preparāta farmakokinētiskās īpašības varētu atšķirties no citu literatūrā aprakstīto furosemīda preparātu farmakokinētiskajām īpašībām un kādā mērā tās varētu atšķirties, un kā šī atšķirība varētu izraisīt konkrētu iespējami nopietnu risku sabiedrības veselībai.

- *CHMP* secinājumi par atkārtotas izvērtēšanas iemesliem

Kā minēts iepriekš, Direktīvas 2001/83/EK I pielikumā norādīts, ka neklīniskajos un/vai klīniskajos pārskatos jāizskaidro iesniegto, uz citām, nevis reģistrējamām zālēm attiecināmo datu nozīmība. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgām zālēm, par ko iesniegts reģistrācijas apliecības pieteikums, kaut arī starp tām pastāv atšķirības.

Uzskatīja, ka, lai savstarpēji pārnestu datus par *Furosemide Vitabalans* un līdzīgām zālēm, var būt nepieciešama zinātniski pamatota pieeja, piemēram, līdzīgas farmakokinētikas pierādīšana.

Turklāt ņēma vērā, ka saskaņā ar vadlīniju par iespējamā nopietnā riska sabiedrības veselībai definīciju var uzskatīt, ka konkrētās zāles var izraisīt nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu, ja dati, kas iesniegti terapeitiskā iedarbīguma apliecināšanai, skaidri nepamato iedarbīguma un/vai klīniskā drošuma datus, kā arī nesniedz attiecīgu atbalstu secinājumam, ka visas iespējamās ar drošumu saistītās problēmas ir atbilstošā veidā un adekvāti novērstas.

*CHMP* uzskata, ka pieteikuma iesniedzējs nav atbilstoši pierādījis, ka iesniegtās publikācijas par furosemīdu būtu tieši attiecināma uz *Furosemide Vitabalans*.

Pieteikuma iesniedzēja arguments, ka tradicionālās ražošanas metodes, kā arī plaši lietotās palīgvielas ir pietiekami fakti, lai pierādītu savstarpēju datu pārnesamību starp *Furosemide Vitabalans* un citām furosemīdu saturošām zālēm, nav pieņemams. Apstiprināts, ka ražošanas metode ir atbilstoši aprakstīta, taču precīzs ražošanas process ir tikai pamats turpmākiem pieteikumā norādīto zāļu iedarbīguma un drošuma pētījumiem un to nevar uzskatīt par pierādījumu līdzvērtībai ar reģistrētām zālēm.

Pieteikuma iesniedzējs arī norādīja, ka šķīdības īpašības un pierādīta farmaceitiskā līdzvērtība apliecina, ka iespējams veikt datu savstarpēju pārnesei starp *Furosemide Vitabalans* un citām reģistrētām 40 mg furosemīda saturošām zālēm. Kā iztīrāts iepriekš, *in vitro* dati, kas pierāda *Furosemide Vitabalans* un citu furosemīdu saturošu zāļu šķīdības īpašību līdzību, nepierāda, ka būs līdzīga šo zāļu biopieejamība, īpaši attiecībā uz BCS IV grupas vielām (ar vāju šķīdību un vāju caurlaidības spēju).

Pamatojoties uz publicētajiem datiem, nevar secināt, ka *Furosemide Vitabalans* farmakokinētiskie parametri būs tādā pašā diapazonā kā citām furosemīda 40 mg atsauces tabletēm. Nevar izslēgt, ka pieteikumā norādīto zāļu biopieejamība var būt mazāka vai lielāka nekā šo zāļu biopieejamība. Tādēļ nevar secināt, ka *Furosemide Vitabalans* iedarbīgums un drošums būs tāds pats, kā furosemīdu saturošām zālēm, kas minētas iesniegtajā literatūrā.

Turklāt uzskata, ka ļoti mainīgām zālēm, kādas ir pieteikumā norādītās zāles, jāpēta farmakokinētiskās īpašības, lai izslēgtu citas iespējamās ar zālēm saistītas izmaiņas. Nevar izslēgt, ka pieteikumā minēto zāļu forma būs atšķirīga no farmakokinētikas viedokļa, salīdzinot ar furosemīdu saturošām zālēm, kas minētas iesniegtajās publikācijās.

Pieteikuma iesniedzēja iesniegtajā dokumentācijā nebija iekļauti *in vivo* iegūti klīniskie dati, kas pierādītu, ka *Furosemide Vitabalans* farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas kā furosemīdu saturošām zālēm, kas minētas iesniegtajā literatūrā. CHMP uzskata, ka būtu jāpierāda pieteikumā norādīto un iesniegtajās publikācijās minēto zāļu biopieejamības salīdzināmība, lai varētu ierosināt tādu pašu lietošanas indikāciju. Tādēļ CHMP secināja, ka *Furosemide Vitabalans* iedarbīgums ierosināto indikāciju gadījumā nav pierādīts, un tas rada iespējami nopietnu risku sabiedrības veselībai.

#### • Ad-hoc ekspertu sanāksme

Pēc pieteikuma iesniedzēja lūguma tika sasaukta *ad-hoc* ekspertu sanāksme. *Ad-hoc* ekspertu grupa uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzēja iesniegtās publikācijas un šķīdības dati nav pietiekami, lai pierādītu *Furosemide Vitabalans* drošumu un iedarbīgumu. Grupa uzskatīja, ka ražošanas metodes vai šķīdības dati neļauj paredzēt, kas notiks ar zālēm *in vivo*. Uzskatīja, ka būtu nepieciešami *in vivo* dati, īpaši zālēm ar tik plašu farmakokinētisko vērtību diapazonu. Viens no faktoriem, kas ietekmē furosemīda farmakokinētisko mainību, ir tieši uzsūkšanās process, kas ir atkarīgs no šīs vielas raksturīgām īpašībām/vājās šķīdības un vājās caurlaidības, kas saistītas ar nezināmu zāļu formas ietekmi. Pieteikuma iesniedzēja argumentus, ka nepastāv saistība starp absorbēto furosemīda daudzumu un diurēzi un ka ilgstošas un tūlītējas darbības zāļu formas rada gandrīz vienādu diurēzi, grupa uzskatīja par nepietiekamiem *Furosemide Vitabalans* drošuma un iedarbīguma pierādīšanai. Turklāt grupa uzskatīja, ka ir ar drošumu saistītas bažas, laižot šīs zāles apgrozībā indikācijai (sirds mazspēja), kuras gadījumā iedarbīgums nav pierādīts. Ņemot vērā paredzamo lielo zāļu mainību, galvenais furosemīda risks būtu neefektivitāte.

Pamatojoties uz iesniegtajiem bibliogrāfiskajiem datiem, kā arī farmaceitiskajiem datiem, pieteikuma iesniedzējs nebija pamatojis šo datu nozīmību *Furosemide Vitabalans* drošuma un iedarbīguma pierādīšanai.

## **Atteikuma pamatojums**

Pamatojoties uz iesniegtajiem bibliogrāfiskajiem datiem, kā arī papildu farmaceitisko dokumentāciju, pieteikuma iesniedzējam nav pamatojis šo datu nozīmību *Furosemide Vitabalans* un sinonīmisku nosaukumu zāļu drošuma un iedarbīguma pierādīšanai.

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Igaunijas saskaņā ar padomes Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārskatīšanas procedūru. Polija un Lietuva uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības izsniegšana rada iespējami nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- pieteikuma iesniedzējs nebija pietiekami pierādījis, ka iespējami mazāka vai lielāka furosemīda iedarbība neietekmētu iedarbīgumu vai drošumu;
- iesniegtie dati neliecina, ka *Furosemide Vitabalans* ir līdzīgas iesniegtajā publikācijās aprakstītajām zālēm; ņemot vērā šo pierādījumu trūkumu, Komiteja atzina par pamatotām dalībvalstu izteiktās bažas par iespējami nopietnu risku sabiedrības veselībai.

CHMP ieteica atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu *Furosemide Vitabalans* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (skat. I pielikumu).