

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

USA Toidu- ja Raviamet (FDA) jõudis hiljuti järeldusele, et kõik Ahmedabadis Gujaratis (India) asuva lepingulise teadusorganisatsiooni Synchron Research Services korraldatud kliinilised ja bioanalüütilised uuringud „ei ole andmete terviklikkuse seisukohast vastuvõetavad ning uuringuid tuleb korrata“, sest inspekteerimised ja uuringuandmete analüüsid näitasid, et ettevõtte „vastutab valeandmete koostamise eest“ ja kõik selles lepingulises teadusorganisatsioonis tehtud uuringud on seega „vastuvõetamatud“¹. Täpsemalt põhineb USA Toidu- ja Raviameti soovitus järgmiste elementide kombinatsioonil:

- USA Toidu- ja Raviameti poolse hea kliinilise tava järgimise kontrolli (18.–22. november 2019) tulemused:
 - Uuringukoht ei suutnud tõendada, et biosaadavuse või bioekvivalentsuse in vivo uuringus kasutatud analüüsimeetod on täpne ja piisavalt tundlik toimeaine tegeliku kontsentratsiooni mõõtmiseks organismis.
 - Uuringukohas tehtud mitmes uuringus täheldati olulisi anomaaliaid farmakokineetilistes andmetes.
- Synchroni uuringuandmete analüüs (hea kliinilise tava järgimise kontrolli eel ja järel):
 - mitu uuringus osalejate paari, kelle aja ja kontsentratsiooni profiilid kattuvad;
 - selgelt eristuvad uuringus osalejate rühmad, kelle T/R suhe oli C_{max}'i, AUC_{0–t} või AUC_{0–∞} puhul muude parameetrite hulgas enamikul uuringuosalistel alarühmades suurem või väiksem kui 1, või
 - uuringuandmed, mille puhul esinesid mõlemad eespool nimetatud probleemid.
- Lepinguline teadusorganisatsioon ei suutnud piisavalt selgitada kliiniliste uuringute andmeid ja tähelepanekuid.

Ka varem, pärast kaht ELi kontrollkäiku 2005. ja 2009. aastal, tuvastati sarnased probleemid, mida sel ajal käsitati nõuetele mittevastavuse üksikjuhtumitena, ning asjaomaste uuringute andmed lükati tagasi.

Kättesaadav teave ja andmed tekitavad suuri kahtlusi kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuses ja Synchronis koostatud ning ELi liikmesriikides müügiloo (taotluste) saamiseks esitatud andmete üldises usaldusväärsuses.

Sel põhjusel algatasid Belgia, Madalmaad, Rootsi, Soome ja Taani 11.–14. jaanuaril 2022 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palusid inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju ELi liikmesriikide poolt Synchron Research Services'i uuringukohtades läbi viidud asjakohaste uuringute alusel lubatud ravimite kasu ja riski tasakaalule, samuti pooleliolevatele menetlustele, ning anda soovitus selle kohta, kas asjaomased müügiload tuleks säilitada, neid muuta, need peatada või kehtetuks tunnistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 kohaste geneeriliste ravimite taotluste puhul on bioekvivalentsuse mõiste väga oluline. Bioekvivalentsuse kindlaksmääramise eesmärk on näidata geneerilise ravimi ja võrdlusravimi biofarmatseutilise kvaliteedi samaväärsust, et võimaldada võrdlusravimiga seotud prekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute ülekandmist.

Kui bioekvivalentsust ei ole kindlaks tehtud, ei saa ohutust ja efektiivsust laiendada ELi võrdlusravimilt geneerilisele ravimile, kuna kahe ravimi toimeaine biosaadavus ei pruugi olla eelnevalt määratletud

¹ FDA tegevust käsitlev lisateave, sealhulgas Synchronile saadetud kirjad, on kättesaadavad [FDA veebilehel](#).

vastuvõetavates piirides. Need piirnormid tagavad võrreldava *in vivo* tulemuslikkuse, st sarnase ohutuse ja efektiivsuse. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on suurem kui eelnevalt kindlaks määratud ülempiir, st võrdlusravimi biosaadavus, võib see põhjustada patsientide kavandatust suuremat kokkupuudet toimeainega, mille tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus või raskusaste. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on madalam kui eelnevalt kindlaks määratud alampiiir, st võrdlusravimi biosaadavus, võib see põhjustada kavandatust väiksemat kokkupuudet toimeainega, mille tulemuseks võib olla ravi efektiivsuse vähenemine, hilinemine või isegi ravitoime puudumine.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohaste hübriidravimite ja direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10a kohaste hästi tõestatud kasutusega ravimite taotluste korral määratakse bioekvivalentsuse uuringute vajadus iga juhtumi korral eraldi. Kui aga võrdlusravimiga või esitatud teaduskirjanduses viidatud ravimiga samaväärsuse tõendamine oli oluline, et võimaldada prekliiniliste katsete ja võrdlusravimiga või esitatud teaduskirjandusega seotud kliiniliste uuringute ülekandmist, kehtivad samad põhimõtted.

Synchronis loodud andmete puhul kindlaks tehtud puuduste tõsidus ja ulatus tekitasid tõsiseid kahtlusi seoses kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuse ning Synchronis loodud ja ELi liikmesriikides müügiloo (taotluste) toetuseks esitatud andmete üldise usaldusväärsusega.

Usaldusväärsete andmete puudumisel, mis tõendavad bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga või vajaduse korral teaduskirjanduses viidatud ravimiga, mis näitab, et asjaomase ravimi toimeaine on olnud hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses, ei saa ainult Synchron Research Services'is bioekvivalentsuse tõendamiseks loodud andmete põhjal kas müügiloo saanud või müügiluba taotlevate ravimite kasu ja riski suhet pidada positiivseks, kuna ei saa välistada võimalust, et esineb ohutuse/taluvuse või tõhususega seotud probleeme.

Kuigi tunnistatakse, et Indias asuvas Synchron Research Services'is varem läbi viidud auditid või kontrollid võisid olla positiivsete tulemustega, leitakse, et Synchronis kogutud andmetega seonduvad järeldused kajastavad laiemaid probleeme seoses kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuse ja kõigi Synchronis loodud andmete üldise usaldusväärsusega ning ebausaldusväärsete andmete läbivaatamise või auditeerimise abil ei ole võimalik neid probleeme lahendada. Kuigi järeldused on seotud uuringute bioanalüütilise osaga, ei saa välistada vigu ka uuringute teistes osades (sealhulgas kliinilistes osades), kuna kvaliteedijuhtimissüsteem ei suutnud neid ennetada ega avastada. Samuti tuleb märkida, et kliinilise ja bioanalüütilise tegevuse puhul on kõrgema taseme juhtimine ühine. Nende probleemide olemuse tõttu on neid kas raske tuvastada või ei ole neid võimalik kontrollimise käigus avastada. Leitakse, et mis tahes muu kohapealne kontroll ei annaks piisavat kindlustunnet, kuna selle käigus ei pruugita avastada tõsiseid hea kliinilise tava tõsiseid rikkumisi, isegi kui neid esineb. Võttes arvesse, et FDA poolt tõstatatud probleemid koos ELi varasemate kontrollide käigus tehtud tähelepanekutega (2005. ja 2009. aasta kontrollid, mis viisid asjaomaste uuringute tagasilükkamiseni) viitavad pigem probleemile lepingulise uurimisorganisatsiooni süsteemis kui üksiklikele/-juhtumitele, ei olnud riskiperioodi võimalik määratleda. Seetõttu leitakse, et need väited ei tõenda, et nimetatud uuringutele saab tugineda. Lisaks on inimravimite komitee arvamusel, et ravimiohutuse järelevalve signaalide tuvastamata jätmine ei anna piisavat kindlustunnet, sest ei ole tõendatud, et ravimiohutuse järelevalve tegevus võib olla mõeldud sellise signaali tuvastamiseks. Inimravimite komitee ei saa kahtlusteta välistada, et nimetatud uuringute puhul on oluliselt rikutud head kliinilist tava, ning on arvamusel, et uuringutele ei saa tugineda bioekvivalentsuse kindlakstegemisel ELi võrdlusravimiga võrreldes.

Esitati alternatiivsed andmed, et tõendada ravimite Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianephine Mylan, Tianepan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol / Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel ja Tramadol/Paracetamol Alter bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga. Olles hinnanud alternatiivset uuringut, soovib inimravimite komitee säilitada ravimite Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianephine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa,

Xymel ja Tramadol/Paracetamol Alter müügiload ning järeldeb, et seoses Tiancesani müügiloa taotlusega on bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga tõendatud muudest andmetest lähtudes.

Olulise tõendina, mis tõendab ravimite Amlodipin Jubilant, Asitromycin Heumann, Dorsolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb ja Torasemida Stada bioekvivalentsust ning ravimite Arroxi plus ja rosuvastatiin/esetimiib Alter menetluses olevate müügiloa taotluste puhul bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga, nimetati alternatiivseid bioekvivalentsusuuringuid, mitte Synchronis tehtud uuringuid. Pärast esitatud teabe hindamist järeldeb inimravimite komitee, et Synchroni uuringutega seotud probleemid ei mõjuta ravimite Amlodipin Jubilant, Asitromycin Heumann, Dorsolamid Heumann, Zormid, Rozemb, Aurozeb ja Torasemida Stada kasulikkuse ja riski tasakaalu, ning soovitas müügiload säilitada. Samuti järeldeb inimravimite komitee, et Synchroni uuringutega seotud probleemid ei mõjuta ravimi Hydrokortison Orifarm kasulikkuse ja riski tasakaalu, ning soovitas müügiloa säilitada. Pärast esitatud teabe hindamist järeldeb inimravimite komitee samuti, et Synchroni uuringutega seotud probleemid ei mõjutanud ravimite Arroxi plus ja rosuvastatiin/esetimiib Alter kasulikkuse ja riski tasakaalu, ning soovitas jätkata taotluse hindamist riiklikul tasandil.

Esitatud on väljaspool ELi ELi-väliste võrdlusravimitega tehtud bioekvivalentsusuuringute tulemused. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 kohaselt tuleb kindlaks määrata bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga. Seega ei saa nimetatud bioekvivalentsuse tõendamiseks aktsepteerida sellise bioekvivalentsusuuringu tulemusi, milles kasutati ELi-välist võrdlusravimit.

Kui bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga ei ole tõendatud või kui ei ole tõendatud, et ravimi toimeaine on hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses, ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 või 10a nõuded täidetud, asjaomaste ravimite efektiivsust ja ohutust ei saa tõestada ning seega ei saa pidada nende ravimite kasulikkuse ja riski suhet positiivseks. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et kõik asjaomased müügiloa taotlused, mida ei ole loetletud selle punkti eelmises lõigus, ei vasta praegu müügiloa andmise kriteeriumidele, ning soovitas peatada kõigi nende ravimite müügiload, mida ei ole loetletud selle punkti lõigu eelmises lõigus (müügilubade taotlused ja müügiload on loetletud IB lisas).

Sel põhjusel soovitab komitee need müügiload (IB lisa) peatada, välja arvatud juhul, kui asjakohased riiklikud pädevad asutused peavad ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks.

Asjaomased liikmesriigid võivad kriitilise tähtsusega ravimiks peetava ravimi müügiloa peatamise edasi lükata kuni 24 kuuks alates komisjoni otsusest. Kui liikmesriigid ei pea ravimit selle aja jooksul enam kriitilise tähtsusega ravimiks, peatatakse asjaomane müügiluba. Nende ravimite kohta, mida liikmesriigid peavad kriitilise tähtsusega ravimiteks, esitavad müügiloa hoidjad Euroopa Liidu võrdlusravimiga bioekvivalentsuse uuringu 12 kuu jooksul alates komisjoni otsusest. Liikmesriigid võivad pidada IB lisas loetletud ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks hinnangu alusel, et ravivajadus võib jääda rahuldamata, arvestades sobiva muu ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis ja, kui asjakohane, ravitava haiguse olemust.

Taasläbivaatamismenetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse vastuvõtmist mais 2022 taotlesid müügiloa hoidjad AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva ja Ratiopharm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 32 lõike 4 kohaselt inimravimite komitee arvamuse uuesti läbivaatamist seoses artikli 31 kohase esildisega Synchron Research Services'ile nende mõjutatud torasemiidi sisaldavate toodete (st Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ ja Torasemide Teva Italia) kohta. Müügiloa hoidjad esitasid 18. juulil 2022 inimravimite komitee soovitusel uuesti läbivaatamise üksikasjalikud alused.

Inimravimite komitee arutelu uuesti läbivaatamise aluste kohta

Inimravimite komitee arutas käesoleva uuesti läbivaatamise menetluse raames müügiloa hoidjate poolt esitatud üksikasjalikke põhjendusi ja nende põhjenduste aluseks olevaid teaduslikke andmeid.

Inimravimite komitee kordas, et Synchronis loodud andmetega seoses tuvastatud leiud kajastavad ulatuslikke probleeme seoses kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuse ja Synchronis loodud kõigi andmete üldise usaldusväärsusega. Inimravimite komitee jäi seisukohale, et ei saa kindlalt välistada, et hea kliinilise tava olulised rikkumised uuringukohas on nimetatud uuringuid mõjutanud, ja on arvamisel, et uuringud ei ole ELi võrdlusravimiga bioekvivalentsuse kindlaksmääramiseks usaldusväärsed. Lisaks kordas inimravimite komitee oma arvamust, et ravimiohutuse järelevalve signaalide tuvastamata jätmine ei anna piisavat kindlust, et teha järeldusi positiivset kasulikkuse ja riski suhte kohta, kui ei ole tõendatud bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga, sest ei ole tõestatud, et ravimiohutuse järelevalve tegevus võib olla mõeldud selliste signaalide tuvastamiseks.

Inimravimite komitee oli arvamisel, et valimi reanalüüsi (ISR) puudumise kohta esitatud teaduslik põhjendus toetab järgmist:

- Torasemiidi puhul ei ole metaboolne tagasikonversioon probleem, sest torasemiidi metaboliidid näivad olevat stabiilsed ja tagasikonversioon lähteaineks säilitamise ajal ei ole tõenäoline. Molekulmassi erinevuse tõttu ei mõjuta see ka juhul, kui metaboliidid elueeruvad lähteravimiga samal ajal, torasemiidi määramist tandemmassispektromeetria (MS/MS) detektoriga. Samal põhjusel ei oleks ibuprofeeni kasutamine koos teiste ravimitega tulemusi mõjutanud, sest sel on erinev molekulmass. Lisaks ei viidanud pikaajalise stabiilsuse andmed võimaliku tagasikonversiooni probleemile. Inimravimite komitee leidis, et bioanalüütiline meetod on piisavalt tundlik, et tuvastada analüüt ja selle sisestandard ilma ühegi sekkumiseta.
- Olemas on vastuvõetavad korduvanalüüsi andmed (kvaliteedikontrolli valikanalüüsi alusel).
- Uuringu B034601 farmakokineetiliste andmete ja kirjanduses avaldatud andmete võrdlus näitas nende võrreldavust.
- Uuringus B034601 täheldatud 90% usaldusvahemik jääb 80–125% piiridesse ja seetõttu on valimi reanalüüsi probleemidest põhjustatud valepositiivse tulemuse tõenäosus väike.

Kuigi samas laboris ei ole sama bioanalüütilise meetodiga saadud valimi reanalüüsi andmeid, toetavad esitatud andmed analüüsimeetodi valiidsust ja bioekvivalentsusuuringu valepositiivne tulemus on ebatõenäoline. Inimravimite komitee pidas valimi reanalüüsi andmete puudumist piisavalt põhjendatuks kooskõlas Euroopa Ravimiameti kliinilist farmakoloogiat ja farmakokineetikat käsitlevate küsimuste ja vastuste punktiga 1.3.

Lisaks katsetati valideerimisel torasemiidi kvaliteedikontrolli käigus proovide kontsentratsioone vahemikus 25, 250, 2500 ja 6000 ng/ml nii analüüsisarja siseste ja väliste täpsuspiirnormide määramiseks. Põhimõtteliselt oleks tulnud tõestada uue lisatud suure kvaliteedikontrolli kontsentratsiooni (st 6000 ng/ml) stabiilsust, kuid 25., 250. ja 2500 ng/ml kohta saadud andmeid peetakse piisavaks, et toetada järeldust stabiilsuse kohta.

Maatriksiefekti hinnati 4 eri partii/doonori maatriksite abil. Kuigi ei kasutatud sisestandardi järgi normaliseeritud maatriksitegurit, ei sisalda uus ICH suunis M10 bioanalüütilise meetodi valideerimise kohta (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) seda nõuet. Seetõttu nõustus inimravimite komitee, et maatriksiefekti hinnati piisavalt.

Valikulisus loeti tõendatuks kuuest eri allikast pärit töödeldud tühiplasmaproovides kooskõlas Euroopa Ravimiameti bioanalüütilise meetodi valideerimise suuniste nõuetega. Hemolüüsunud ja/või lipeemilisi proove ei hinnatud, kuid antud juhul ei ole see nõutav.

Uuritavad proovid koguti tuubides, kusjuures antikoagulandiks oli EDTA. Nii uuringuproovi analüüsimisel kui ka meetodi valideerimisel kasutati sama EDTA inimplasmat. Kuigi märgiti, et vastuooni ei mainitud (nt K2 või K3), oli inimravimite komitee arvamusel, et analüüsi seisukohast on väga ebatõenäoline, et K2 kasutamine K3-EDTA asemel (või vastupidi) mõjutaks torasemiidi täpsust või stabiilsust, ning seetõttu ei peetud vajalikuks maatriksantikoagulandi lisatestimist.

Inimravimite komitee märkis, et tehti järgmised stabiilsuskatsed: stabiilsus toatemperatuuril, protsessisisene stabiilsus ja proovide külmikus säilitamise stabiilsus. Tulemused näitasid, et torasemiid oli proovi töötlemisel toatemperatuuril stabiilne vähemalt nelikümmend kaheksa (48) tundi, mistõttu võib eeldada, et stabiilsus püsib külmemal temperatuuril. Tulemused näitasid ka, et torasemiid oli külmikus säilitamise ajal stabiilne vähemalt nelikümmend kaheksa (48) tundi. Selle katse põhjal loetakse automaatse proovivõtja stabiilsus tõendatuks (sama temperatuur kui külmikus). Töölause stabiilsuse katset ei tehtud, kuid kalibreerimise ja kvaliteedikontrolli proovide rikastamiseks kasutati ettevalmistatud töölause.

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et uuringu B034601 analüüsimeetod on piisavalt tundlik ja täpne torasemiidi analüüsimiseks plasmas.

Inimravimite komitee märkis, et ravimite Torasemid AL ja Torasemid STADA müügiloa hoidjad (vastavalt Aliud Pharma GmbH ja Statereharm GmbH) olid bioekvivalentsuse alternatiivse tõendina viidanud ka uuringule B034601. Seda arvestades kehtivad uuringut B034601 käsitlevad kaalutlused ka nende müügilubade suhtes.

Lisaks märkis inimravimite komitee, et nende ravimite esmase müügiloa andmise ajal loobuti 5 mg tugevuse täiendava bioekvivalentsusuuringu läbiviimisest, tuginedes Synchroni uuringus kasutatud 10 mg partiile. Sama 10 mg partiid kasutati ka Synchroni uuringus ja uuringus B034601, mistõttu saab viimati nimetatud uuringu tulemusi laiendada 5 mg tugevusele.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee pärast alternatiivse uuringu B034601 hindamist, et see toetab torasemiidi sisaldavate ravimite Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL ja Torasemid STADA bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga või teaduskirjanduses viidatud hästi tõestatud kasutusega ravimitega.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks ka müügiloa hoidjate esitatud täiendavad põhjendused uuesti läbivaatamiseks, mis on kokkuvõtlikult esitatud eespool jao punktides 1 ja 3, kuid arvestades nende mitteteaduslikku olemust ja eespool esitatud järeldust, ei ole need enam asjakohased ja seepärast neid siin ei käsitleta.

Kõigi kättesaadavate andmete, sealhulgas esmase hindamismenetluse käigus esitatud teabe ja müügiloa hoidjate esitatud uuesti läbivaatamise üksikasjalike aluste põhjal soovib inimravimite komitee säilitada ravimite Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid Teva Italia, Torasemid AL ja Torasemid STADA müügiload.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- Inimravimite komitee arutas nende ravimite müügilube ja müügilubade taotlusi, mille bioekvivalentsusuuringute kliinilised ja/või bioanalüütilised osad toimusid Indias Gujaratis Ahmedabadis asuvas lepingulises teadusorganisatsioonis Synchron Research Services, direktiivi 2001/83/ECÜ artikli 31 kohase menetlusega alates tegevuskoha asutamisest Synchron Research Services nime all.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed ning müügiloa hoidjate ja taotlejate kirjalikult ja suuliste selgitustena esitatud teabe, samuti Synchron Research Services'i

esitatud teabe. Inimravimite komitee leidis, et Synchron Research Services ei esitanud uut teavet, mis oleks muutnud käesoleva menetluse teatistes esitatud järeldusi.

- Inimravimite komitee arutas ka müügiloa hoidjate kirjalikult esitatud uuesti läbivaatamise põhjendusi.
- Inimravimite komitee järeldas, et IA lisas viidatud müügilubade ja müügilubade taotluste kohta oli olemas muid andmeid, et tõestada bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga või tõendada, et ravimi toimeaine on hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses.
- Komitee järeldas, et andmed, mis toetavad müügilube / müügilubade taotlusi, on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne järgmistel juhtudel:
 - müügiloaga ravimid, mille bioekvivalentsuse kohta esitati lisaandmeid või põhjendusi, kuid mis ei olnud inimravimite komitee arvates piisavad selleks, et määrata bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga, või teaduskirjanduses viidatud ravimitega, või mille kohta ei esitatud muid bioekvivalentsuse andmeid ega põhjendusi (IB lisa);
 - müügiloa taotlused, mille bioekvivalentsuse kohta ei esitatud lisaandmeid ega põhjendusi (IB lisa);

Sel põhjusel otsustab inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 31 ja 32 kohaselt järgmist.

- a. Säilitada tuleb nende ravimite müügiload, mille bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga on tõestatud või mille puhul on tõendatud, et ravimi toimeaine on hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses (IA lisa), sest nende ravimite kasulikkuse ja riski suhet peetakse soodsaks.
- b. Tiancesani bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga on tõestatud ja seda võivad jätkuvalt hinnata IA lisas loetletud asjaomased riiklikud pädevad asutused seoses ravimitega Arroxx plus ja rosuvastatiin/esetimiib Alter.
- c. Peatada nende ravimite müügiload, mille bioekvivalentsuse kohta ei esitatud andmeid või põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõestada bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga / teaduskirjanduses nimetatud ravimiga (IB lisa), sest müügilube toetavad andmed on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt positiivne.

Müügilubade peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama tõendid, et bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga on tõendatud asjakohaste andmete alusel kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 nõuetega (nt ELi võrdlusravimiga bioekvivalentsuse uuring) või, kui see on kohaldatav, tõestatud bioekvivalentsus teaduskirjanduses viidatud ravimiga.

Iga Euroopa Liidu liikmesriik võib pidada mõnda neist ravimitest kriitilise tähtsusega ravimiks hinnangu alusel, et ravivajadus võib jääda rahuldamata, arvestades muu sobiva ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis ja, kui asjakohane, ravitava haiguse olemust. Kui asjakohased liikmesriikide pädevad asutused leiavad nende kriteeriumide alusel, et ravim on kriitilise tähtsusega, võidakse asjaomaste müügilubade peatamine edasi lükata perioodi võrra, mille jooksul peetakse ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks. See periood ei tohi olla pikem kui 24 kuud alates Euroopa Komisjoni otsusest. Kui liikmesriigid ei pea ravimit selle aja jooksul enam kriitiliseks, peatatakse asjaomane müügiluba. Nende ravimite kohta, mida liikmesriigid peavad kriitilise tähtsusega

ravimiteks, esitavad müügiloa hoidjad ELi võrdlusravimiga/ teaduskirjanduses viidatud ravimiga bioekvivalentsuse uuringu 12 kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

- d. Müügiloa taotlused, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsusandmeid ega põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõestada bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga (IB lisa), ei vasta müügiloa andmise tingimustele, sest müügilube toetavad andmed on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 26 kohaselt positiivne.