

Iarscríbhinn II
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

Chinn Údarás Bia agus Drugaí (FDA) na Stát Aontaithe (SAM) le déanaí go raibh gach staidéar cliniciúil agus bithanailíseach a rinne Synchron Research Services, eagraíocht taighde conartha (CRO) atá lonnaithe in Ahmedabad, Gujarat, an India, “do-ghlactha mar gheall ar imní faoi shláine sonraí”, agus “ní mór na staidéir a dhéanamh arís”, ar an bhforas gur léirigh cigireachtaí agus anailísí ar shonraí na staidéar go raibh an chuideachta “freagrach as sonraí bréagacha a chruthú” agus go raibh gach staidéar a rinneadh ag an CRO sin “do-ghlactha”¹. Ar dhóigh níos sonraí, tá moladh FDA-SAM bunaithe ar mheascán díobh seo a leanas:

- Toradh chigireacht dea-chleachtas chliniciúil FDA-SAM (18-22 Samhain 2019):
 - Theip ar an láithreán a léiriú go bhfuil an modh anailíseach a úsáideadh i staidéar in vivo bith-infhaighteachta nó bithchoibhéise cruinn agus sách íogair chun tiúchan iarbhir an druga ghníomhaigh sa chorp a thomhas.
 - Breathnaíodh aimhrialtachtaí suntasacha cógaschinéiteacha (PK) ar fud staidéir éagsúla a rinneadh ar an suíomh.
- Anailís ar shonraí staidéir a ghintear ag Synchron (roimh an gcigireacht dea-chleachtas chliniciúil agus ina diaidh):
 - Iliomad péirí suibiachtaí a bhfuil próifílí ama-tiúchana forluiteacha acu;
 - grúpaí éagsúla suibiachtaí a bhfuil cóimheas A/T le haghaidh C_{max}, AUC_{0-t}, nó AUC_{0-∞}, i measc paraiméadair eile, os cionn 1 nó faoina bhun i gcás fhoirmhór na suibiachtaí sna foghrúpaí; nó
 - sonraí na staidéar lena mbaineann an dá ábhar imní thuas.
- Easpa freagraí leordhóthanacha ón CRO chun sonraí agus tuairimí na staidéar a mhíniú.

Sainithníodh ábhair imní den chineál céanna roimhe seo i ndiaidh dhá chigireacht AE in 2005 agus 2009, ar caitheadh leo, ag an am, mar neamhchomhlíonadh ar leith agus diúltaíodh do shonraí na staidéar a bhí i gceist.

Is cúis mhór imní iad an fhaisnéis agus na sonraí atá ar fáil maidir le hoiriúnacht an chórais bainistithe cáilíochta agus iontaofacht fhoriomlán na sonraí a ghintear ag Synchron agus a chuirtear isteach chun tacú le húdarú margaíochta (iarratais) i mBallstáit an Aontais.

Dá bhrí sin, idir an 11 agus 14 Eanáir 2022, thionscain an Bheilg, an Danmhairg, an Fhionlainn, an Ísiltír agus an tSualainn tarchur faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE, agus d’iarr siad ar CHMP measúnú a dhéanamh ar thionchar na n-ábhar imní thuas maidir le cothromaíocht sochair-riosca na dtáirgí íocshláinte a d’údaraigh Ballstáit an Aontais ar bhonn trialacha ábhartha a rinneadh ag suíomhanna Synchron Research Services, agus measúnú a dhéanamh ar nósanna imeachta ar feitheamh, agus moladh a eisiúint i dtaobh ar cheart na húdaruithe margaíochta ábhartha a choinneáil, a athrú, a chur ar fionraí nó a chúlghairm.

Achoimre fhoriomlán ar an meastóireacht eolaíoch

In iarratais le haghaidh táirgí íocshláinte cineálacha faoi Airteagal 10(1) de Threoir 2001/83/CE, is bunphrionsabal é coincheap na bithchoibhéise. Is é an cuspóir atá le bithchoibhéis a bhunú ná coibhéis i gcáilíocht bhithchógaisíochta idir an táirge íocshláinte cineálach agus táirge íocshláinte tagartha a léiriú ionas go bhféadfar tástálacha réamhchliniciúla agus trialacha cliniciúla a bhaineann leis an táirge íocshláinte tagartha a nascadh.

¹ Tá tuilleadh eolais faoi ghníomh FDA, lena n-áirítear litreacha a sheoladh chuig Synchron ar fáil ar [láithreán gréasáin FDA](#).

I gcás nach bhfuil an bhithchoibhéis cruthaithe, ní féidir sábháilteacht agus éifeachtúlacht a eachtarshuí ó tháirge íocshláinte tagartha an AE agus iad a nascadh leis an táirge íocshláinte cineálach toisc go bhféadfadh sé nach mbeadh bith-infhaighteacht na substaint gníomhaí sna dá tháirge íocshláinte laistigh de theorainneacha réamhshainithe inghlactha. Socraítear na teorainneacha sin chun feidhmíocht inchomparáide *in vivo* a áirithiú, i.e. cosúlacht ó thaobh sábháilteachta agus éifeachtúlachta de. Má tá bith-infhaighteacht an táirge cineálaigh níos airde ná an uasteorainn réamhshainithe, i.e. bith-infhaighteacht an táirge íocshláinte tagartha, d'fhéadfadh nochtadh níos airde na n-othar don tsubstaint ghníomhach ná mar a beartaíodh a bheith mar thoradh air, rud a d'fhéadfadh a bheith ina chúis le méadú ar mhinicíocht nó ar dhéine na n-éifeachtaí díobhálacha. Má tá bith-infhaighteacht an táirge cineálaigh níos ísle ná an íosteorainn réamhshainithe, i.e. bith-infhaighteacht an táirge íocshláinte tagartha, d'fhéadfadh nochtadh níos ísle don tsubstaint ghníomhach ná mar a beartaíodh a bheith mar thoradh air, rud a d'fhéadfadh a bheith ina chúis le laghdú ar éifeachtúlacht, moill ar an éifeacht theiripeach nó fiú easpa di.

In iarratais le haghaidh táirgí íocshláinte hibrídeacha faoi Airteagal 10(3) de Threoir 2001/83/CE agus le haghaidh táirgí íocshláinte seanbhunaithe a úsáidtear faoi Airteagal 10a de Threoir 2001/83/CE, cinntear an gá atá le staidéir bhithchoibhéise ar bhonn cás ar chás. I gcás ina raibh sé bunriachtanach, áfach, coibhéis a léiriú le táirge íocshláinte tagartha nó leis an táirge íocshláinte dá dtagraítear sa litríocht eolaíoch a cuireadh isteach chun go bhféadfaí nasc a dhéanamh idir tástálacha réamhchliniciúla agus trialacha cliniúla a bhaineann leis an táirge íocshláinte tagartha nó leis an litríocht eolaíoch a chuirtear isteach, beidh feidhm ag na prionsabail chéanna.

Mar gheall ar dhéine agus ar mhéid na dtorthaí a saináithníodh i ndáil le sonraí arna nginiúint ag Synchron, tháinig cúis mhór imní chun cinn maidir le hoiriúnacht an chórais bainistithe cáilíochta agus iontaofacht fhoriomlán na sonraí arna nginiúint ag Synchron agus arna gcur isteach chun tacú le húdará margaíochta (iarratais) i mBallstáit an Aontais.

In éagmais sonraí iontaofa lena léirítear bithchoibhéis le táirge íocshláinte tagartha de chuid an Aontais nó, i gcás inarb infheidhme, leis an táirge íocshláinte dá dtagraítear sa litríocht eolaíoch lena léirítear go raibh substaint ghníomhach an táirge íocshláinte lena mbaineann in úsáid mhíochaine sheanbhunaithe, ní fhéadfaí an chothromaíocht sochair-riosca a bhaineann leis na táirgí atá údaraithe nó atá ar feitheamh údarú margaíochta atá bunaithe ar shonraí arna nginiúint ag Synchron Research Services amháin chun an bhithchoibhéis a léiriú a mheas go dearfach, toisc nach féidir a eisiáimh go bhféadfadh fadhbanna sábháilteachta/infhulaingtheachta nó éifeachtúlachta a bheith ann.

Cé go n-aithnítear go bhféadfadh torthaí dearfacha a bheith ag iniúchtaí nó cigireachtaí a rinneadh roimhe seo ag Synchron Research Services, an India, meastar go léiríonn na torthaí a saináithníodh maidir le sonraí arna nginiúint ag Synchron fadhbanna níos leithne maidir le hoiriúnacht an chórais bainistithe cáilíochta agus iontaofacht fhoriomlán na sonraí uile arna nginiúint ag Synchron agus ní féidir aon athbhreithniú ná iniúchadh ar shonraí neamhiontaofa a úsáid chun aghaidh a thabhairt ar na hábhair imní. Go deimhin, cé go mbaineann na torthaí leis an gcuid bhithanailíseach de na staidéir, i bhfianaise gur theip ar an gcóras bainistithe cáilíochta na fadhbanna a chosc agus a bhrath, ní féidir a eisiáimh gur theip ar réimsí eile de na trialacha (lena n-áirítear codanna cliniúla). Ba chóir a thabhairt faoi deara freisin go bhfuil bainistíocht uachtarach chomhchoiteann i gceannas ar ghníomhaíochtaí cliniúla agus gníomhaíochtaí bithanailíseacha. Mar gheall ar na tréithe atá acu, tá na saincheisteanna seo deacair a aithint nó ní féidir iad a bhrath le linn cigireachta. Meastar nach mbeadh aon chigireachtaí eile arna ndéanamh ar an láthair ina bhfoinse athdhearbhaithe ós rud é go bhféadfadh sé nach n-aimseodh siad sárúithe tromchúiseacha maidir le dea-chleachtas cliniúil, fiú más ann dóibh. Ós rud é go dtugann na hábhair imní a d'ardaigh FDA, in éineacht leis na breathnuithe a rinneadh i gcigireachtaí AE ar an láithreán roimhe seo (cigireachtaí 2005 agus 2009, as a d'éascair diúltú do na staidéir lena mbaineann), aird ar fhadhb chórasach sa CRO seachas ar thorthaí/cásanna aonraithe, níorbh fhéidir tréimhse faoi riosca a shainiú. Dá bhrí sin, meastar nach léiríonn na hargóintí sin gur

féidir brath ar na staidéir i gceist. Ina theannta sin, tá CHMP den tuairim nach leor an t-athdhearbhú atá ann mar gheall ar an easpa aon chomharthaí faireachais cógas toisc nach bhfuil sé cruthaithe go bhféadfaí na gníomhaíochtaí faireachais cógas a cheapadh chun comhartha den sórt sin a bhrath. Ní féidir le CHMP a chur as an áireamh, thar amhras réasúnach, gur imir sáruihte criticiúla maidir le dea-chleachtas cliniciúil ag an suíomh tionchar ar na staidéir sin agus tá sé den tuairim nach féidir brath ar na staidéir chun bithchoibhéis a chruthú i leith tháirge íocshláinte tagartha an AE.

Cuireadh sonraí malartacha isteach chun bithchoibhéis Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiansan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel agus Tramadol/Paracetamol Alter le táirge íocshláinte tagartha an AE a léiriú. Tar éis dó measúnú a dhéanamh ar an staidéar malartach, molann CHMP go gcoinneofaí na húdaruithe margaíochta le haghaidh Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel agus Tramadol/Paracetamol Alter, agus baineann sé de thátal as, maidir leis an iarratas ar údarú margaíochta Tiansan, gur léiríodh bithchoibhéis i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE trí úsáid a bhaint as sonraí malartacha.

Rinneadh tagairt do staidéir bhithchoibhéis mhalartacha mar fhianaise ríthábhachtach chun bithchoibhéis Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb agus Torasemida Stada a léiriú, chomh maith le bithchoibhéis an iarratais leanúnaigh ar údarú margaíochta Arrox plus agus rosuvastatina/ezetimiba Alter le táirge íocshláinte tagartha de chuid an Aontais, seachas na staidéir a rinneadh ag Synchron. Tar éis measúnú a dhéanamh ar an bhfaisnéis a cuireadh isteach, tháinig CHMP ar an gconclúid nach raibh tionchar ag na hábhair imní a bhaineann leis na staidéir a rinne Synchron ar chothromaíocht sochair-riosca Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb agus Torasemida Stada agus mhol sé na húdaruithe margaíochta sin a chothabháil. Ar an gcaoi chéanna, tháinig CHMP ar an gconclúid nach raibh tionchar ag na hábhair imní a bhaineann leis na staidéir a rinne Synchron ar chothromaíocht sochair-riosca Hydrokortison Orifarm agus mhol sé an t-údarú margaíochta sin a choinneáil. Tar éis measúnú a dhéanamh ar an bhfaisnéis a cuireadh isteach, tháinig CHMP ar an gconclúid freisin nach raibh tionchar ag na hábhair imní a bhaineann leis na staidéir a rinne Synchron ar chothromaíocht sochair-riosca Arrox plus agus rosuvastatina/ezetimiba Alter agus mhol sé go leanfaí leis an meastóireacht ar an iarratas sin ar an leibhéal náisiúnta.

Cuireadh torthaí ar staidéir bhithchoibhéise a rinneadh lasmuigh den Aontas Eorpach, le táirgí tagartha neamh-AE ar fáil. De réir Airteagal 10 de Threoir 2001/83/CE, ní mór an bhithchoibhéis a bhunú i dtaca le táirge íocshláinte tagartha de chuid an AE. Dá bhrí sin, ní féidir glacadh le torthaí ó staidéir bhithchoibhéise ina n-úsáidtear táirgí íocshláinte tagartha neamh-AE chun an bhithchoibhéis sin a léiriú.

In éagmais cruthúnais maidir le bithchoibhéis i leith tháirge íocshláinte tagartha an AE, nó in éagmais cruthúnais go raibh substaint ghníomhach an táirge íocshláinte in úsáid mhíochaine sheanbhunaithe, ní féidir a mheas go bhfuil ceanglais Airteagal 10 nó Airteagal 10a de Threoir 2001/83/CE comhlíonta, ní féidir éifeachtúlacht ná sábháilteacht na dtáirgí íocshláinte lena mbaineann a chruthú agus, dá bhrí sin, ní féidir a mheas go bhfuil an chothromaíocht sochair-riosca dearfach. Dá bhrí sin, measann CHMP nach gcomhlíonann na hiarratais go léir ar údarú margaíochta lena mbaineann nach bhfuil liostaithe sa mhír thuas den alt seo na critéir maidir le húdarú faoi láthair agus mhol sé na húdaruithe margaíochta a chur ar fionraí do gach táirge íocshláinte lena mbaineann nach bhfuil liostaithe sa mhír thuas den alt seo (tá na hiarratais ar údarú margaíochta agus údaruithe margaíochta lena mbaineann liostaithe in Iarscríbhinn IB).

Molann an Coiste gur cheart na húdaruithe margaíochta sin (Iarscríbhinn IB) a chur ar fionraí mura rud é go measann na húdaráis inniúla náisiúnta ábhartha go bhfuil an táirge íocshláinte criticiúil.

Maidir le húdarú/údaruithe margaíochta le haghaidh táirge íocshláinte a mheastar a bheith criticiúil, féadfar an fionraí a chur siar sa Bhallstát nó sna Ballstáit ábhartha den Aontas ar feadh tréimhse nach faide ná 24 mhí ón gCinneadh ón gCoimisiún. Más rud é, le linn na tréimhse sin, go measann an Ballstát nó na Ballstáit nach bhfuil táirge íocshláinte criticiúil a thuilleadh, beidh feidhm ag fionraí an údaraithe margaíochta lena mbaineann. I gcás na dtáirgí íocshláinte sin a mheasann na Ballstáit a bheith criticiúil, cuirfidh sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta staidéar bithchoibhése isteach a dhéanfar i leith tháirge íocshláinte tagartha an AE laistigh de 12 mhí tar éis an Chinnidh ón gCoimisiún. Féadfaidh an Ballstát nó na Ballstáit AE táirge íocshláinte údaraithe a liostaítear in Iarscríbhinn IB a mheas mar chriticiúil bunaithe ar an meastóireacht ar an riachtanas liachta a d'fhéadfadh a bheith ann nach bhfuiltear ag freastal air, i bhfianaise infhaighteacht táirgí íocshláinte malartacha oiriúnacha sa Bhallstát nó sna Ballstáit AE faoi seach agus, de réir mar is iomchuí, cineál an ghálair atá le cóireáil.

Nós imeachta athchigireachta

Tar éis tuairim CHMP a ghlacadh i mí na Bealtaine 2022, d'iarr sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta ABZ Pharma GmbH, Pliva, Teva agus Ratiopharm go ndéanfaí athchigireacht ar thuairim CHMP maidir le tarchur Airteagal 31 le haghaidh Synchron Research Services i gcomhréir le hAirteagal 32(4) de Threoir 2001/83/CE maidir lena dtáirgí ina bhfuil torasemide agus ar imríodh tionchar orthu (i.e. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ agus Torasemide Teva Italia). Chuir sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta forais mhionsonraithe le hathchigireacht a dhéanamh ar mholadh CHMP isteach an 18 Iúil 2022.

Díospóireacht CHMP maidir le forais le hathchigireacht a dhéanamh

Mhachnaigh CHMP ar na forais mhionsonraithe a chuir sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta isteach laistigh den nós imeachta athchigireachta sin agus na sonraí eolaíoch a bhí mar bhonn leis na forais sin.

D'athdhearbhaigh CHMP go léiríonn na torthaí a sainaitníodh i ndáil le sonraí arna nginiúint ag Synchron fadhbanna forleathana maidir le hoiriúnacht an chórais bainistithe cáilíochta agus iontaofacht fhoriomlán na sonraí uile a ghintear ag Synchron. Mhaígh CHMP nach féidir a chur as an áireamh gan amhras réasúnach gur imir sárúithe criticiúla ar dhea-chleachtais chliniciúla ag an láithreán tionchar ar na staidéir sin agus tá sé den tuairim nach féidir brath ar na staidéir chun bithchoibhéis a chruthú i leith tháirge íocshláinte tagartha an AE. Ina theannta sin, d'athdhearbhaigh CHMP a thuairim nach leor an t-athdhearbhú atá ann mar thoradh ar éagmais aon chomharthaí faireachais cógas a shainaitint chun teacht ar chomhréiteach maidir le cothromaíocht dhearfach sochair-riosca in éagmais léiriú bithchoibhéis le táirge íocshláinte tagartha an AE toisc nach bhfuil sé cruthaithe go bhféadfar na gníomhaíochtaí faireachais cógas a cheapadh chun comhartha den sórt sin a bhrath.

Mheas CHMP gur thacaigh an bonn cirt eolaíoch a soláthraíodh maidir leis an easpa athanailíse samplála tabhaithe (ISR) leis an méid seo a leanas:

- Ní fadhb é ais-thiontú meitibileach do torasemide toisc go bhfuil meitibilítí torasemide cobhsaí, de réir dealraimh, agus ní dócha go ndéanfaí é a ais-thiontú ina mháthairdhruga le linn stórála. Thairis sin, mar gheall ar dhifríocht sa mheáchan móilíneach, i gcás ina ndéanfaí meitibilítí a eisionladh ag an am céanna leis an máthairdhruga, ní chuirfeadh sé isteach ar bhrath torasemide leis an mbrathadóir mais-speictriméadrachta sraithe (MS/MS). Ar an gcúis chéanna, ní bheadh tionchar ag comh-chóireáil le hiobúpróifein ar na torthaí, toisc go bhfuil

meáchan móilíneach difriúil aici. Ina theannta sin, níor léirigh sonraí cobhsaíochta fadtéarmacha go raibh fadhb ann maidir le ais-thiontú a d'fhéadfadh a tharlú. Mheas CHMP go raibh an modh bithanailíseach íogair go leor le bheith in ann an anailít agus a caighdeán inmheánach a bhrath gan aon chur isteach.

- Tá sonraí inghlactha maidir le hathanailís (bunaithe ar anailís shamplach QC) ar fáil.
- Léirigh comparáid idir na sonraí cógaschinéiteacha a fuarthas trí staidéar B034601 agus sonraí na litríochta go raibh siad seo inchomparáide.
- Tá an 90% CI a breathnaíodh i staidéar B034601 laistigh de na teorainneacha 80 –125% agus dá bhrí sin ní dócha go mbeidh toradh bréagheimhneach ann de bharr fadhbanna ISR.

Dá bhrí sin, cé nach bhfuil aon sonraí ISR ar fáil agus úsáid á baint as an modh bithanailíseach céanna sa tsaotharlann chéanna, meastar nach dócha go dtacóidh na sonraí a soláthraíodh le bailíocht an mhodha anailísigh agus le toradh bréagheimhneach ar an staidéar bithchoibhéise sin. Mheas CHMP go raibh údar leordhóthanach le heaspa sonraí ISR i gcomhréir le pointe 1.3 de C&F na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí (EMA) maidir le cógaseolaíocht chliniciúil agus cógaschinéitic.

Ina theannta sin, tástáladh cruinneas agus beachtas le linn reatha agus idir rití maidir le tiúchain shamplacha rialaithe cáilíochta (QC) torasemide ag 25, 250, 2500 agus 6000 ng/ml le linn an bhailíochtaithe. I bprionsabal, maidir leis an ard-tiúchan QC (i.e. 6000 ng/ml) nua atá curtha leis, ba cheart cobhsaíocht a bheith léirithe, ach meastar gur leor na sonraí a fuarthas ag 25, 250 agus 2500 ng/ml chun tacú leis an gconclúid maidir le cobhsaíocht.

Rinneadh meastóireacht ar éifeacht maitrise trí úsáid a bhaint as maitrisí ó 4 bheart/dheontóir éagsúla. Cé nár cuireadh an fachtóir maitrise caighdeánach inmheánach normalaithe i bhfeidhm, níl an ceanglas seo san áireamh sa treoirlíne M10 nua de chuid ICH maidir le bailíochtú modhanna bithanailíseacha (EMA/CHMP/ICH/172948/2019). Dá bhrí sin, chomhaontaigh CHMP go ndearnadh meastóireacht leordhóthanach ar an éifeacht maitrise.

Measadh gur léiríodh roghnaíocht i samplaí plasma bána próiseáilte ó 6 fhoinsé éagsúla i gcomhréir le ceanglais Threoirlíne EMA maidir le bailíochtú modhanna bithanailíseacha. Ní dhearnadh meastóireacht ar shamplaí haemalaithe agus/nó ar shamplaí lipéimeacha, ach ní riachtanas é seo sa chás seo.

Fuarthas samplaí suibiachtaí i bhfeadáin agus EDTA mar antaithéachtach iontu. Baineadh úsáid as an bplasma daonna EDTA céanna chun anailís a dhéanamh ar shamplaí an staidéir agus chun modhanna a bhailíochtú araon. Dá bhrí sin, cé go dtugtar faoi deara nár luadh an frith-ian (e.g. K2 nó K3), mheas CHMP nach dócha, ó thaobh na hanailíse de, go mbeadh tionchar ag úsáid K2 seachas K3-EDTA (nó a mhalairt) ar chruinneas agus ar beachtas, nó ar chobhsaíocht torasemide agus dá bhrí sin, measadh nach raibh gá le tástáil bhreise maitrise-antaithéachtaigh.

Thug an CHMP faoi deara go ndearnadh na turgnaimh cobhsaíochta seo a leanas: cobhsaíocht theocht an tseomra, cobhsaíocht le linn an phróisis agus cobhsaíocht stórála na samplaí eastósctha i gcuisneoir. Léirigh na torthaí go raibh torasemide cobhsaí ar feadh ocht n-uaire an chloig is daichead (48) ar a laghad le linn phróiseáil na sampla ag teocht an tseomra agus dá bhrí sin is féidir a eachtarshuí go maireann an chobhsaíocht ag teochtaí níos fuaire. Léirigh na torthaí freisin go raibh torasemide cobhsaí ar a laghad ocht n-uaire an chloig is daichead (48) le linn stórála sa chuisneoir. Bunaithe ar an turgnamh seo, meastar go léirítear cobhsaíocht an uathshamplóra (an teocht chéanna mar atá sa chuisneoir). Níor rinneadh turgnamh maidir le cobhsaíocht tuaslagáin oibre, ach baineadh úsáid as tuaslagáin oibre ullmhaithe chun samplaí calabraithe agus rialaithe cáilíochta a spíceáil.

Ar an iomlán, tháinig CHMP ar an gconclúid go bhfuil modh anailíseach staidéir B034601 íogair, cruinn agus beacht go leor chun anailís a dhéanamh ar torasemide i bplasma.

Thug CHMP dá aire go ndearna sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta Torasemid AL agus Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH agus Stadapharm GmbH, faoi seach) tagairt freisin do staidéar B034601 mar fhianaise mhalartach ar bhithchoibhéis. Agus an méid sin á chur san áireamh, tá feidhm ag na tuairimí thuas i dtaca le staidéar B034601 maidir leis na húdaruithe margaíochta sin freisin.

Thug CHMP dá aire freisin gur tarscaoileadh staidéar bithchoibhéise breise don neart 5 mg tráth údarú tosaigh na dtáirgí íocshláinte sin, bunaithe ar an mbaisc 10 mg a úsáideadh sa staidéar Synchron. Baineadh úsáid as an mbaisc 10 mg chéanna i staidéar Synchron agus i staidéar B034601, agus dá bhrí sin is féidir torthaí an dara staidéir acu a eachtarshuí go neart 5 mg.

Mar chonclúid, tar éis measúnú a dhéanamh ar an staidéar malartach B034601, chinn CHMP go dtacaíonn sé le bithchoibhéis na dtáirgí seo ina bhfuil torasemide – Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL agus Torasemid STADA – le táirge íocshláinte tagartha an AE nó, le táirgí úsáide seanbhunaithe, leis an táirge íocshláinte dá dtagraítear sa litríocht eolaíoch.

Thug CHMP dá aire freisin na forais bhreise don athchigireacht arna gcur isteach ag sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta agus arna n-achoiriú faoi phointí 1 agus 3 sa roinn thuas, ach, i bhfianaise a nádúr neamheolaíoch agus na conclúide thuas, níl na forais sin ábhartha a thuilleadh agus dá bhrí sin ní phléitear anseo iad.

Bunaithe ar iomlán na sonraí atá ar fáil, lena n-áirítear an fhaisnéis a cuireadh isteach le linn an nós imeachta measúnaithe tosaigh agus na forais mhionsonraithe don athchigireacht arna gcur chun tosaigh ag sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta, molann CHMP go leanfaí ar aghaidh leis na húdaruithe margaíochta le haghaidh Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL agus Torasemid STADA.

Forais thuairim CHMP

De bharr an mhéid seo a leanas,

- Mhachnaigh CHMP ar an nós imeachta faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE maidir le húdaruithe margaíochta agus iarratais ar údarú margaíochta le haghaidh táirgí íocshláinte a ndearnadh na codanna cliniciúla agus/nó bithanailíseacha de na staidéir bhithchoibhéise ina leith ag Synchron Research Services, eagraíocht taighde conartha (CRO) atá lonnaithe in Ahmedabad, Gujarat, an India, ó bunaíodh an suíomh faoin ainm Synchron Research Services.
- Rinne an CHMP athbhreithniú ar na sonraí agus ar an bhfaisnéis a bhí ar fáil i scríbhinn agus i míniú ó bhéal ó shealbhóirí na n-údaruithe margaíochta agus ó na hiarratasóirí, chomh maith le faisnéis arna cur ar fáil ag Synchron Research Services. Mheas CHMP nár sholáthair Synchron Research Services aon fhaisnéis nua a d'athródh na conclúidí a leagadh amach i bhfógraí an nós imeachta seo.
- Ina theannta sin, chuimhnigh CHMP ar na forais don athchigireacht a chuir sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta isteach i scríbhinn.
- Tháinig CHMP ar an gconclúid, i gcás na n-údaruithe margaíochta agus na n-iarratas ar údarú margaíochta dá dtagraítear in Iarscríbhinn IA, go raibh sonraí malartacha ann chun bithchoibhéis a chruthú i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE, nó chun a léiriú go bhfuil úsáid mhíochaine sheanbhunaithe á baint as substaint ghníomhach an táirge íocshláinte.
- Tháinig an Coiste ar an gconclúid go bhfuil na sonraí a thacaíonn leis údarú margaíochta/an iarratas ar údarú margaíochta mícheart agus go meastar nach bhfuil an chothromaíocht sochair-riosca fabhrach do na nithe seo a leanas:

- Táirgí íocshláinte údaraithe ar cuireadh isteach sonraí malartacha bithchoibhéise nó bonn cirt ina leith ach a mheas CHMP nach leor iad chun bithchoibhéis a chruthú i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE, nó, i gcás táirgí úsáide seanbhunaithe, leis an táirge íocshláinte dá dtagraítear sa litríocht eolaíoch, nó nár cuireadh isteach aon sonraí malartacha bithchoibhéise nó bonn cirt ina leith (Iarscríbhinn IB);
- Iarratais ar údarú margaíochta nár cuireadh isteach aon sonraí malartacha maidir le bithchoibhéis nó bonn cirt ina leith (Iarscríbhinn IB).

Dá bhrí sin, i gcomhréir le hAirteagal 31 agus le hAirteagal 32 de Threoir 2001/83/CE, is é conclúid CHMP mar a leanas:

- a. Ba cheart údaruithe margaíochta a choinneáil le haghaidh táirgí íocshláinte a bhfuil an bhithchoibhéis i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE cruthaithe ina leith nó a bhfuil sé léirithe ina leith go raibh substaint ghníomhach an táirge íocshláinte in úsáid mhíochaine sheanbhunaithe (Iarscríbhinn IA), ós rud é go meastar go bhfuil cothromaíocht sochair-riosca na n-údaruithe margaíochta sin fabhrach.
- b. Bunaíodh bithchoibhéis i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE do Tiansan agus féadfaidh na húdaráis inniúla náisiúnta ábhartha leanúint ar aghaidh le measúnú a dhéanamh i gcás Arrox plus agus rosuvastatina/ezetimiba Alter a liostaítear in Iarscríbhinn IA.
- c. Maidir le húdaruithe margaíochta le haghaidh táirgí íocshláinte nár chuir CHMP sonraí bithchoibhéise nó bonn cirt isteach ina leith nó ar mheas CHMP nach leor na sonraí chun bithchoibhéis a chruthú i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE/táirge íocshláinte dá dtagraítear sa litríocht eolaíoch (Iarscríbhinn IB), ba cheart iad a chur ar fionraí toisc go bhfuil na sonraí a thacaíonn leis na húdaruithe margaíochta sin mícheart agus toisc go meastar nach bhfuil cothromaíocht sochair-riosca na n-údaruithe margaíochta sin fabhrach de bhun Airteagal 116 de Threoir 2001/83/CE.

Chun deireadh a chur le fionraí na n-údaruithe margaíochta, soláthróidh sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta fianaise gur léiríodh bithchoibhéis i leith táirge íocshláinte tagartha an AE, bunaithe ar shonraí ábhartha, i gcomhréir le ceanglais Airteagal 10 de Threoir 2001/83/CE (e.g. staidéar ar bhithchoibhéis a rinneadh i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE) nó, i gcás inarb infheidhme maidir le táirgí úsáide seanbhunaithe, fianaise gur léiríodh bithchoibhéis i dtaca leis an táirge íocshláinte dá dtagraítear sa litríocht eolaíoch.

D'fhéadfadh Ballstáit aonair an AE cuid de na táirgí íocshláinte údaraithe sin a mheas mar tháirgí criticiúla maidir leis an meastóireacht ar riachtanas leighis a d'fhéadfadh a bheith ann nach bhfuiltear ag freastal air, ag cur san áireamh infhaighteacht táirgí íocshláinte malartacha oiriúnacha sa Bhallstát nó sna Ballstáit faoi seach agus, de réir mar is iomchuí, cineál an ghalair atá le cóireáil. I gcás ina measfaidh údaráis inniúla náisiúnta ábhartha Bhallstáit an AE, ar bhonn na gcritéar sin, go bhfuil táirge íocshláinte criticiúil, féadfar fionraí an údaraithe nó na n-údaruithe margaíochta lena mbaineann a chur siar faoin tréimhse a meastar an táirge íocshláinte a bheith criticiúil lena linn. Ní mhairfidh an tréimhse iarchuir sin níos faide ná 24 mhí ón gCinneadh ón gCoimisiún. Más rud é, le linn na tréimhse sin, go measann an Ballstát nó na Ballstáit nach bhfuil táirge íocshláinte criticiúil a thuilleadh, beidh feidhm ag fionraí an údaraithe nó na n-údaruithe margaíochta lena mbaineann. I gcás na dtáirgí íocshláinte sin a mheasann Ballstát nó Ballstáit an AE a bheith criticiúil, cuirfidh sealbhóirí na n-údaruithe margaíochta staidéar bithchoibhéise a

rinneadh i dtaca le táirge íocshláinte tagartha an AE/an táirge íocshláinte dá dtagraítear sa litríocht eolaíoch isteach laistigh de 12 mhí ón gCinneadh ón gCoimisiún.

- d. Maidir le hiarratais ar údarú margaíochta nár chuir CHMP isteach sonraí bithchoibhéise nó bonn cirt ina leith, nó nár mheas CHMP nach leor na sonraí chun bithchoibhéis a chruthú i leith tháirge íocshláinte tagartha an AE (Iarscríbhinn IB), ní chomhlíonann siad na critéir maidir le húdarú, toisc go bhfuil na sonraí a thacaíonn leis na húdaruithe margaíochta mícheart agus meastar nach bhfuil an chothromaíocht sochair-riosca a bhaineann leis an údarú margaíochta sin fabhrach de bhun Airteagal 26 de Threoir 2001/83/CE.