

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Alcover granulas paciņā satur aktīvo vielu nātrija oksibātu, kas ir gamma-hidroksisviestskābes (GHB) nātrija sāls — gamma-aminosviestskābes (GABA) atvasinājums. Nātrija oksibāts ir daļējs GABA_A un GABA_B receptoru agonists, tas arī saistās ar augstu afinitāti pret GHB specifiskiem receptoriem. Tāpat kā GABA, tam ir vispārēja inhibējoša iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS).

Pieteikuma iesniedzējs *Debrégeas & Associés* (D&A) iesniedza *Alcover* 750 mg, 1250 mg un 1750 mg reģistrācijas apliecības pieteikumu (RAP), izmantojot decentralizēto procedūru (DCP) saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu kā pilnīgu apvienotu pieteikumu alkohola abstinences ilgtermiņa uzturēšanas terapijai un alkohola abstinences sindroma ārstēšanai no alkohola atkarīgiem pieaugušajiem.

Pieteikums tika iesniegts, par atsauces dalībvalsti (*RMS*) norādot: Austrija un iesaistītās dalībvalstis (*CMS*): Apvienotā Karaliste, Dānija, Francija, Īrija, Nīderlande, Polija, Portugāle, Somija, Spānija, Vācija un Zviedrija. DCP laikā pieteikums Vācijā tika atsaukts.

Atsauces dalībvalsts (*RMS*) Austrija uzskatīja, ka, pamatojoties uz pieteikumā norādītajiem pētījumiem, efektivitātes trūkumu, uz ko norādīja dažas dalībvalstis, nevar atbalstīt. Turklāt drošuma līmenis tika uzskatīts par pieņemamu, ņemot vērā ierosinātos riska mazināšanas pasākumus (*RMM*).

Tomēr iebildumos, kas skāra iesaistītās dalībvalstis (*CMS*), tika norādīts, ka, kaut arī dažos no iesniegtajiem pētījumiem bija novērojamas pozitīvas tendences un statistiski nozīmīgi rādītāji, bija arī vairāki neveiksmīgi pētījumi. Ņemot vērā, ka iesniegtie pierādījumi pārsvarā balstījās uz *post-hoc* analīzēm un pētījumu populācijās pastāvēja ievērojama nevienlīdzība, kopumā pierādījumi par efektivitāti netika uzskatīti par pietiekami pārliecinošiem. Attiecībā uz drošumu tika izteiktas bažas par iespējamu nepareizas lietošanas/launprātīgas lietošanas/atkarības risku un citām noteiktām drošuma problēmām, kuras attiecīgās *RMM* uzskatīja par pārāk nozīmīgām un grūti mazināmām.

Tā kā iebildumi, kas procedūras laikā tika izteikti attiecībā uz efektivitāti, drošumu un vispārējo ieguvumu-riska attiecību, tika uzskatīti par potenciālu nopietnu risku sabiedrības veselībai un *CMDh* procedūras laikā nevarēja panākt vienošanos, *RMS* Austrija procedūru nodeva *CHMP* saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Iesniegto efektivitātes pētījumu rezultātus nevar uzskatīt par pietiekami pārliecinošiem pierādījumiem, lai noteiktu *Alcover* (nātrija oksibāta) granulu efektivitāti alkohola abstinences uzturēšanas terapijā un alkohola abstinences sindroma (AWS) ārstēšanā. Šo pētījumu plānā pastāvēja vairāki trūkumi, tostarp neliels atlasīto pētāmo personu skaits, pacientu populācijas izvēle un skaidri definētu, statistiski nozīmīgu rezultātu trūkums, un, lai gan dažos pētījumos tika konstatētas pozitīvu rezultātu tendences, bija arī daži acīmredzami neveiksmīgi pētījumi.

Attiecībā uz norādi par alkohola abstinences uzturēšanas terapiju nevienam no šiem pētījumiem nevar uzskatīt par atbilstošu klīniskās efektivitātes/drošuma pētījuma zinātniskajām prasībām, kas sniegtu skaidrus pierādījumus par efektivitāti pacientu grupā ar ļoti augstu *DRL*. Lai pierādītu nātrija oksibāta granulu efektivitāti mērķa populācijā — pacientiem ar ļoti augstu *DRL*, kas tika noteikta *post-hoc*, pieteikuma iesniedzējs veica vairākas datu, kas iegūti klīniskajos pētījumos par alkohola abstinences uzturēšanas terapiju vidējā termiņā un ilgtermiņā, *post-hoc* apakšgrupu analīzes un metaanalīzes. Tomēr šie dati tika uzskatīti par nepietiekami apjomīgiem, nekonsekventiem un nepietiekami stabiliempārliecinošiem, lai šajā pacientu populācijā ar ļoti augstu *DRL* atbalstītu indikāciju — alkohola abstinences uzturēšanas terapija. Tā kā neviena no apakšgrupas analīzēm nav bijusi iepriekš definēta, tās pēc būtības vājina to *post-hoc* iegūtais raksturs. Atsaucoties uz

pētījumos *SMO032/10/03*, *Gallimberti 1992*, *GATE 2* un *Di Bello 1995* iegūtajiem abstinences rādītājiem, izņemot dažādus pētījumu plānus, *post-hoc* izvēlētām pacientu grupām, atšķirīgu pētījumu ilgumu, nevar secināt, vai tika vērtēta pastāvīga abstinence un vai respondenti (*a posteriori* definēti kā papildinātāji ar $DRL < \text{augsts}$ vai kuri neatsāka pārmērīgu alkohola lietošanu) patiesībā ir cilvēku grupa, kuras mērķis ir pilnīga abstinence. Turklāt iekļautais pacientu skaits bija samērā neliels, un tikai pētījumā *Gallimberti* bija pozitīvi rezultāti, bet abstinences rādītāja rezultāti pētījumā *SMO032/10/03* un *Di Bello 1995* pacientiem ar ļoti augstu *DRL* tika uzskatīti par nepārliecinošiem.

Metaanalīzei, kurā iekļauti pētījumi *GATE 2*, *SMO032/10/03*, *Gallimberti 1992* un *Di Bello 1995*, ir vairāki metodoloģiski trūkumi un kvalitātes problēmas, piemēram, pētījumā *GATE 2* netika vērtēta interesējošā populācija, savukārt pētījums *SMO032/10/03* ietvēra tikai pacientu ar augstu/ļoti augstu *DRL* apakškopu un nesasniedza primāro rezultātu, pētījumā *Gallimberti* netika ziņots par primāro rezultātu un apsekojuma laiku, bet pētījumā *Di Bello* bija ļoti maz atlasīto pētāmo personu (kopā $n = 17$), kā arī netika norādīts primārais rezultāts.

Pieteikuma iesniedzējs veica subpopulācijas analīzi (septiņu *RCT* metaanalīzi un novērojumpētījumus), kas nebija pietiekami pārliecinoša, lai noteiktu zāļu efektivitāti norādītajai indikācijai. Turklāt atsaucies uz citām esošajām reģistrācijas apliecībām nav atbilstošas dažādu mērķa populāciju un/vai atšķirīga drošuma profila dēļ.

Turklāt *CHMP* konstatēja, ka, neraugoties uz ierobežoto pētāmo personu skaitu klīniskajos pētījumos, šo pacientu populāciju nevar uzskatīt par "mazu populāciju", kā noteikts EMA Vadlīnijās klīniskajiem pētījumiem mazās populācijās (*CHMP/EWP/83561/2005*).

Attiecībā uz indikāciju — alkohola abstinences sindroms (*AWS*) — nātrija oksibāta granulu efektivitāte nav noteikta arī pacientiem ar ļoti augstu *DRL*. Pētījums *Gallimberti 1989* bija vienīgais placebo kontrolētais *RCT*, lai novērtētu nātrija oksibāta efektivitāti *AWS* ārstēšanā, bet pētījumam bija ļoti neliels pētāmo personu skaits ($n = 11$ oksibāta grupā pret $n = 12$ placebo grupā), kam tika novērtētas pirmās 7 ārstēšanas stundas, un aktīvajā grupā tika sasniegti labi rezultāti. Pētījumiem, kas tika iesniegti ar aktīvās grupas salīdzinātājiem (*Gate 1*, *Nava 2007*, *Addolorato 1999* un *Nimmerrichter 2002*), bija vairāki metodoloģiski trūkumi, piemēram, atklāts pētījums, neliels pētāmo personu skaits, pētījumu populācijas nevienādīgums, protokola un definētu primāro rezultātu trūkums, liela rezultātu skaita novērtējums un ilgs uzņemšanas periods, kā rezultātā tika izdarīti secinājumi, kas pamatojas uz *post-hoc* analīzi, kura nesniedz pietiekamus pierādījumus nātrija oksibāta granulu lietošanas efektivitātei *AWS* ārstēšanā.

Pieteikuma iesniedzējs ir ierosinājis divus iespējamus pēcreģistrācijas efektivitātes pētījumus (*PAES*), lai apstiprinātu nātrija oksibāta efektivitāti *AWS* ārstēšanā no alkohola atkarīgiem pacientiem un ilgtermiņa ieguvumus alkohola abstinences uzturēšanas terapijā. Kaut arī šādi pētījumi varētu apstiprināt vai turpmāk raksturot zāļu efektivitāti, tie nevar aizstāt pierādīto efektivitāti norādītajām indikācijām, kas ir prasība reģistrācijas atļaujas iegūšanai.

Attiecībā uz *Alcover* granulu drošumu nepareizas lietošanas / ļaunprātīgas lietošanas / novirzīšanas / pārdozēšanas / atkarības / CNS / elpošanas nomākuma risks pacientiem ar ļoti augstu *HDRL* ir skaidri atzīts. Nepareizas lietošanas / ļaunprātīgas lietošanas risks ir lielāks tiem pacientiem, kuri lieto vairākas vielas (kokaīnu vai heroīnu) un/vai pacientiem ar smagām psihiatriskām blakusslimībām. Pieteikuma iesniedzējs ir ierosinājis tos vēl vairāk samazināt, īpaši kontrindicējot *Alcover* granulu lietošanu pacientiem ar smagiem psihiatriskiem traucējumiem un pacientiem ar iepriekšēju vai pašreizēju atkarību no opiātiem vai kokaīna.

Lai vēl vairāk mazinātu šos riskus klīniskajā praksē, pieteikuma iesniedzējs papildus brīdinājumiem/norādēm zāļu aprakstā ir ierosinājis papildu riska mazināšanas pasākumus; devas samazināšanu ārstēšanas beigās, lai novērstu terapijas pārtraukšanas risku; hospitalizāciju *AWS*

ārstēšanai; brīdinājumus un ieteikumus gadījumā, ja vienlaikus tiek lietots alkohols, kā arī ierobežotas izrakstīšanas, kontrolētas izplatīšanas sistēmas un iepakojuma, kas satur tikai 4 dienu ārstēšanas devu, ieviešanu. Tā kā zāļu efektivitāte nav noteikta, riska mazināšanas pasākumu atbilstību nevar apstiprināt.

Ņemot vērā visus pieejamos pierādījumus, ko iesniedzis pieteikuma iesniedzējs, un mutvārdu paskaidrojumus CHMP, tika secināts, ka dati neliecina par *Alcover* granulu efektivitāti norādītajām indikācijām. Ņemot vērā nelielo atbildes reakcijas rādītāju *post-hoc* apakšgrupu analīzēs īstermiņā, pastāv risks, ka pacientiem ar ļoti augstu *DRL* būs nepietiekama atbildes reakcija uz *Alcover*, bet viņiem vienalga ilgtermiņā saglabājas iespējamība kļūt atkarīgiem no nātrija oksibāta. Ņemot vērā iepriekš minēto un identificētos ar zālēm saistītos riskus, CHMP uzskatīja, ka *Alcover* granulu paciņās un sinonīmisko nosaukumu ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva.

Pārskatīšanas procedūra

Pēc CHMP atzinuma pieņemšanas CHMP 2017. gada jūnija sanāksmē pieteikuma iesniedzējs *Debrégeas & Associés (D&A)* lūdza atkārtoti izskatīt atzinumu.

CHMP diskusija, pamatojoties uz atkārtotu pārskatīšanu

CHMP rūpīgi izvērtēja pieteikuma iesniedzēja atkārtotajai pārskatīšanai iesniegto sīki izstrādāto pamatojumu *Alcover* granulu lietošanai alkohola abstinences uzturēšanas terapijai ilgtermiņā pacientiem ar alkohola atkarību un ļoti augstu dzeršanas riska līmeni (*VH-DRL*) un akūta alkohola abstinences sindroma (*AWS*) ārstēšanai un ņēma vērā 2017. gada 4. oktobrī notikušo *ad hoc* ekspertu grupas konsultāciju rezultātus.

Kopumā CHMP saglabā savu sākotnējo atzinumu, ka iesniegto klīnisko pētījumu rezultāti nav pietiekami, lai noteiktu *Alcover* (nātrija oksibāta) granulu efektivitāti alkohola abstinences uzturēšanas terapijā un alkohola abstinences sindroma (*AWS*) ārstēšanā, jo šo pētījumu plānā pastāv vairāki trūkumi, ieskaitot atklāts pētījums, neliels pētāmo personu skaits, pacientu populācijas izvēle un skaidri definētu, statistiski nozīmīgu rezultātu trūkums, *DRL* nav uzrādīts kā sākumstāvoklis, neliela salīdzināmā līdzekļa deva un ietekmes novērtējuma trūkums attiecībā uz krampjiem vai delīriju kā notikumiem, kas ir visciešāk saistīti ar alkohola abstinenci. Komiteja arī rūpīgi izskatīja pieteikuma iesniedzēja priekšlikumu veikt pēcreģistrācijas efektivitātes pētījumu. Tomēr ierosinātā pēcreģistrācijas pētījuma veikšana neietekmētu un nemainītu Komitejas secinājumu, ka zāļu efektivitāte nav pierādīta. Ja nav pierādīta pozitīva ieguvumu un riska attiecība, Komiteja nevar ieteikt izsniegt reģistrācijas apliecību, un ierosinātais pēcreģistrācijas pētījums nav būtisks. Tāpat tiek uzsvērts, ka pēcreģistrācijas efektivitātes pētījumus, kā to nosaka Komisijas Deleģētā regula (ES) Nr. 357/2014, nedrīkst izmantot kā pamatojumu priekšlaicīgai reģistrācijas apliecības piešķiršanai vai kā pamatojumu tam, lai piešķirtu reģistrācijas apliecību zālēm, kuru riska un ieguvumu attiecība nav uzskatāma par pozitīvu.

Attiecībā uz identificētajiem un potenciālajiem riskiem, kas saistīti ar *Alcover* granulu lietošanu, jo īpaši riskiem, kas saistīti ar novirzīšanu, ļaunprātīgu lietošanu, atkarības maiņu un toksicitāti, ja zāles lieto vienlaikus ar alkoholu, Komiteja uzskatīja, ka ierosināto riska mazināšanas darbību iespējamība, proporcionalitāte un efektivitāte nav uzskatāma par skaidru, ja lietošanai norādītajām indikācijām nav pierādīta efektivitāte. Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja nolēma saglabāt iepriekšējo atzinumu, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir negatīva abām ierosinātajām indikācijām.

Eksperu konsultācijas

Ad hoc ekspertu sanāsmē CHMP konsultējās par dažiem aspektiem, kas bija norādīti uzņēmuma *Debréas & Associés (D&A)* iesniegtajā detalizētajā pamatojumā.

Eksperti bija vienprātis, ka klīniskā vajadzība pēc alkohola abstinences uzturterapijas nav realizēta, kā arī šajā sakarībā ir nepieciešams vairāk farmakoloģisko ārstēšanas iespēju. Eksperti norādīja, ka tikai nedaudzi no attiecīgajiem pacientiem faktiski saņem farmakoterapiju un parasti vien nelielai daļai no viņiem ir atbildes reakcija uz šādu ārstēšanu. Eksperti uzskatīja, ka nātrija oksibāts varētu būt potenciāli vērtīgs papildinājums pašreizējiem terapeitiskajam līdzekļiem alkohola abstinences uzturterapijā, ja to pamato atbilstoši dati. Attiecībā uz akūta abstinences sindroma ārstēšanu eksperti uzskatīja, ka pašlaik ir pieejami vispāratzīti, uz pierādījumiem balstīti farmakoloģiskie līdzekļi, proti, benzodiazepīni, kas tiek lietoti visā Eiropas Savienībā. Taču tika atzīts, ka no klīniskā skatpunkta būtu noderīgi, ja būtu pieejamas zāles, kuras varētu lietot abos klīniskajos gadījumos (akūta abstinences sindroma ārstēšanai un abstinences uzturterapijai). Pragmatisku apsvērumu dēļ īpaši noderīgas būtu tādas zāles, kas labvēlīgi ietekmē tieksmes pēc alkohola mazināšanos, un tādējādi stacionārie pacienti varētu kļūt par ambulatorajiem pacientiem. Tika arī izteikts komentārs par to, ka nātrija oksibāts varētu būt nozīmīgs pacientiem, kuriem ir atkarība no benzodiazepīniem.

Eksperti piekrita, ka pašlaik pieejamie dati pamato ticamību un ir cerīgi, taču pierādījumi par efektivitātes stabilitāti nav pietiekami. Spēcīgāks efektivitātes signāls tika konstatēts vismagāk skartajā populācijā, kas ir daudzsološs rezultāts, jo šiem pacientiem ir mazāka iespējamība reaģēt uz placebo un ir ierobežotas ārstēšanas iespējas. Eksperti uzskatīja, ka uzņēmums ir izvirzījis interesantu hipotēzi, ko vajadzētu apstiprināt prospektīvā, labi izplānotā pētījumā ar mērķa populāciju. Turklāt eksperti izteica komentārus par šādu zāļu potenciālu — tās varētu lietot kā aizstājējterapiju vai līdzekli, kas mazina tieksmi pēc alkohola un paildzina abstinenci. Tomēr tika uzsvērts, ka zāļu farmakokinētiskās īpašības īsā pusperioda dēļ var nebūt labvēlīgas to izmantošanai aizstājējterapijā un no klīniskā viedokļa pilnīgu abstinenci ne vienmēr ir iespējams sasniegt. Viens no ekspertiem, kuram ir plaša pieredze saistībā ar tirgū pieejamā *Alcover* šķidruma lietošanu, uzskatīja, ka nātrija oksibāta efektivitāte ir tikusi klīniski pierādīta, un ierosināja veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu.

Lai gan eksperti atzina, ka randomizēta klīniskā pētījuma realizēšana šajā jomā būtu metodoloģiski sarežģīta, viņi ieteica veikt prospektīvu, daudzcentru, ar placebo kontrolētu, praktiski realizējamu pētījumu, lai apstiprinātu rezultātus interesējošajā apakšpopulācijā. Mērķa populāciju, kura varētu gūt lielāko ieguvumu no šādas terapijas, būtu jāprecizē, pamatojoties uz pieejamajiem datiem un ekspertu ieteikumiem. Pētījuma ilgumam jābūt tādā, lai varētu izdarīt secinājumus par efektivitāti un lai tas ietvertu vismaz 3 mēnešus ilgu ārstēšanu un iepriekš noteiktu apsekošanas periodu. Attiecībā uz iznākuma rādītājiem eksperti uzskatīja, ka vajadzētu apkopot datus gan par ilgstošu abstinenci, gan kaitējuma mazināšanu. Taču eksperti atzina, ka varētu būt grūti vienā un tajā pašā pētījuma plānojumā izvērtēt abus šos mērķparametrus un iegūt to sekmīgus rezultātus. Pieņemams varētu būt tāds pētījuma plānojums, kas ir orientēts uz vienu no šiem mērķparametriem, ko tikai papildina dati par otru mērķparametru. Sekundārie rādītāji varētu būt tieksme pēc alkohola un kognitīvie aspekti. Pacientu līdzestības izvērtēšana tika atzīta par svarīgu. Eksperti vienojās, ka psihiatriskas blakusslimības nevajadzētu noteikt par kritēriju pacientu ar stabilu stāvokli izslēgšanai no pētījuma, jo šai pacientu grupai ārstēšana ir ļoti būtiska.

Pieteikuma iesniedzēja ierosinātos riska mazināšanas pasākumus eksperti kopumā uzskatīja par vēlamiem, lai gan daži no tiem varētu būt sarežģītāk realizējami, jo īpaši viena iepakojuma izsniegšana ārstēšanai līdz 4 dienām, jo to būtu grūti izpildīt klīniskajā praksē, un kontrindikācijas par smagiem psihiatriskiem traucējumiem un vairākām atkarībām, kas netika uzskatītas par

piemērotām, ņemot vērā mērķa populāciju. Lai gan kopumā eksperti uzskatīja, ka šo zāļu lietošanas nosacījumi ir atbilstoši kontrolēti un līdz šim nav ziņots par nozīmīgām drošuma problēmām, tika izteiktas bažas par zāļu lietošanu augsta riska pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, aknu darbības traucējumiem un/vai elektrolītu disbalansu. Ir jāveic arī turpmāka izpēte, lai izvērtētu jaunprātīgas lietošanas risku interesējošajā apakšpopulācijā ar psihiatriskām blakusslimībām. Eksperti arī atbalstīja turpmāku krampju riska uzraudzību, it īpaši, ja tie noris bez konvulsijām. Visbeidzot tika norādīts, ka nātrija oksibāta ilgstoša lietošana varētu negatīvi ietekmēt kognitīvo funkciju. Tāpēc būtu ieteicams uzraudzīt nātrija oksibāta nelabvēlīgo kognitīvo ietekmi, īpaši pacientiem ar kognitīvās funkcijas traucējumiem anamnēzē.

CHMP secinājumi

Pēc sākotnējās novērtēšanas un pārskatīšanas procedūras CHMP saglabā savu sākotnējo atzinumu, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība abām ierosinātajām indikācijām nav pozitīva.

CHMP atzinuma pamatojums pēc pārskatīšanas procedūras

Tā kā:

- Komiteja izskatīja paziņojumu par lietas nodošanu izskatīšanai, ko Austrija uzsāka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu, kurā Apvienotā Karaliste, Dānija, Francija, Īrija, Nīderlande, Portugāle, Somija, Spānija un Zviedrija izteica iebildumus par reģistrācijas apliecības izsniegšanu *Alcover* un sinonīmiskiem nosaukumiem, kas pieejami 750 mg, 1250 mg, 1750 mg granulās paciņās, jo tika uzskatīti par potenciālu nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- Komiteja izskatīja visus pieteikuma iesniedzēja rakstiski iesniegtos datus un mutvārdu paskaidrojumus, kas saistīti ar *Alcover* un sinonīmisko nosaukumu, kas pieejami 750 mg, 1250 mg, 1750 mg granulās paciņās, efektivitāti un drošumu ierosinātajām indikācijām — alkohola abstinences uzturēšanas terapijai un alkohola abstinences sindroma (AWS) ārstēšanai; Komiteja arī izskatīja pieteikuma iesniedzēja iesniegtos apsvērumus pārskatīšanas procedūras laikā un *ad-hoc* ekspertu grupas viedokli.
- Komiteja uzskatīja, ka dati, kas iesniegti, lai pamatotu *Alcover* granulu paciņās efektivitāti norādītajām indikācijām, ir pakļauti attiecīgiem metodoloģiskiem ierobežojumiem saistībā ar pētījumu plānu (piemēram, nepietiekams pētāmo personu skaits, pacientu populācijas izvēle, *post-hoc* analīzes). Tādēļ šie dati tiek uzskatīti par nepietiekamiem, lai noteiktu *Alcover* granulu paciņās efektivitāti ierosinātajām indikācijām.
- Attiecībā uz identificētajiem un potenciālajiem riskiem, kas saistīti ar *Alcover* granulu paciņās lietošanu, Komiteja izskatīja ierosinātos riska mazināšanas pasākumus, galvenokārt, lai mazinātu iespējamo ļaunprātīgas lietošanas risku, atkarības maiņu un abstinenci, ņemot vērā ierosinātās indikācijas;

Komiteja secināja, ka, ja nav pierādīta *Alcover* granulu paciņās iedarbība, šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ierosinātajām indikācijām nav pozitīva.

Tāpēc Komiteja iesaka noraidīt reģistrācijas apliecības izsniegšanu *Alcover* un sinonīmiskajiem nosaukumiem, kas pieejami 750 mg, 1250 mg, 1750 mg granulās paciņās.