

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНАТА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ НА
ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛИТЕ В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Държава-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Австрия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	200 mg/флакон (66,7 mg/ml)
Австрия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	400 mg/флакон (133,4 mg/ml)
Германия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	200 mg/флакон
Германия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg	400 mg	Прах и разтворител за инжекционен	Интравенозно приложение (инжекция или	400 mg/флакон

<u>Държава-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
		Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Trockensubstanz		или инфузионен разтвор	инфузия) Интрамускулно приложение	
Ирландия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Injection or Infusion	200 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	200 mg/флакон
Ирландия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Injection or Infusion	400 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	400 mg/флакон
Италия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanina Hospira	200 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	200 mg/флакон
Италия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal	Teicoplanina Hospira	400 mg	Прах и разтворител за	Интравенозно приложение	400 mg/флакон

<u>Държава-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
		Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство			инжекционен или инфузионен разтвор	(инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	
Португалия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	200 mg/флакон
Португалия		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	400 mg/флакон
Испания		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	200 mg/флакон
Испания		Hospira UK Limited,	Teicoplanin	400 mg	Прах и	Интравенозно	400 mg/флакон

<u>Държава-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
		Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión		разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	приложение (инжекция или инфузия) Интрамускулно приложение	
Обединеното кралство		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение	200 mg/флакон
Обединеното кралство		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Обединеното кралство	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор	Интравенозно приложение	400 mg/флакон

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА TEICOPLANIN HOSPIRA И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

През 2005 г. Hospira UK подава заявления за децентрализирана процедура за Teicoplanin Hospira 200 mg и 400 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор съгласно член 28 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Оригиналният продукт Targocid 400 mg е регистриран в Германия от 10 март 1992 г. Заявителят твърди, че има значителна прилика с оригиналния продукт Targocid, въпреки че признава за наличието на разлики в гликопептидния профил. Поради това заявителят провежда серия от предклинични проучвания и преразглежда публикуваната литература за биологичната активност на отделните субкомпоненти на тейкопланин. Резултатите от фаза I проучването не успяват да демонстрират фармакокинетична еквивалентност за общата лекарствена експозиция. В допълнение, оценката на AUC (площта под кривата) за свободното лекарство също не успява да демонстрира еквивалентност. Заявителят провежда проучване за биоеквивалентността с цел да предостави допълнителна информация за фармакокинетиката/фармакодинамиката и за да демонстрира сходна безопасност и ефикасност. Приема се, че Teicoplanin Hospira и Targocid са сравними що се отнася до цялостното съдържание на активното лекарство, но се различават по състава на ТА-2 субкомпонентите, което води до сериозни възражения. Поради това процедурата е отнесена до CHMP. Основният проблем е неспособността да се покаже, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid. CHMP приема списък с въпроси, които да бъдат разгледани от заявителя.

Въпрос 1 – Разликите в състава на двата продукта и произтичащите от това разлики в AUC стойностите не демонстрират ясно, че Teicoplanin Hospira и референтният продукт Targocid са подобни. Поради това, заявителят е помолен напълно да обоснове това дали са необходими или не допълнителни клинични данни под формата на сравнително проучване за безопасността и ефикасността с оригиналния продукт, преди издаване на разрешение за употреба на продукта.

Клинично проучване на фармакокинетиката/фармакодинамиката фаза I

Заявителят приема, че AUC 0-tlast и AUC 0-inf са под приетата граница, което показва, че двата продукта не са еквивалентни по отношение на фармакокинетиката за общата лекарствена експозиция. Полуживотите на ТА2 съставките са в зависимост от тяхната липофилност, и тъй като Teicoplanin Hospira има по-ниско относително съдържание на субкомпоненти с по-дълъг полуживот и по-високо съдържание на такива с по-кратък полуживот, като цяло елиминацията на тейкопланин е по-бърза и води до по-ниски стойности за AUC. Извършена е оценка на свързването с протеините, която показва, че несвързаната част за всеки субкомпонент е подобна при Targocid и Teicoplanin Hospira и потвърждава, че индивидуалните стойности за свързване на субкомпонентите с протеините не се различават при различния състав на компонентите. Прието е, че свързаното лекарство не може да окаже терапевтичния си ефект и че при антимикробните продукти само свободното лекарство лекува инфекции. Поради това, фармакокинетичните/фармакодинамичните отношения при антимикробните продукти се основават на свободното лекарство. Заявителят изследва както свободното активно лекарство (свободна AUC), така и цялото лекарство и отношението свободна AUC/MIC, заключавайки, че Teicoplanin Hospira е поне толкова ефикасен, колкото Targocid. Оценен е ефектът на променливостта на фармакокинетиката върху очаквания резултат (AUC/MIC) и дори при наличие на разлики в разпределението на субкомпонентите, общите AUC/MIC стойности за двата продукта са сходни. Според заявителя това показва сходен терапевтичен резултат. Заявителят обсъжда съответствието на Teicoplanin Hospira с монографиите, като твърди, че по-стриктният контрол на индивидуалните компоненти показва, че активните лекарствени съставки, използвани в Teicoplanin Hospira, удовлетворяват изискванията и на двете монографии и че отделните съставки се контролират в много по-голяма степен. Разликите, наблюдавани в състава на субкомпонентите, се дължат на ферментационен продукт и двата продукта показват променливост при всички индивидуални компоненти, въпреки че остават в границите на японските и европейските

спецификации. Въз основа на това заявителят заключава, че не е вероятно малките разлики в характера на активните съставки да повлияят на безопасността и ефикасността на лекарството *in vivo*.

Резултати от неклинични проучвания

Заявителят започва обширна изпитателна програма за характеризиране на активността на Teicoplanin Hospira спрямо Targocid, срещу група от клинично значими микроорганизми и демонстрира значимо сходство между Teicoplanin Hospira и Targocid при всички отделни щамове и видове. Повечето стойности за MIC са идентични за двете лекарствени формулировки, а оставащите 10,2 % от резултатите са в границите на едно двукратно разреждане. Проучването заключава, че биологичната активност на Teicoplanin Hospira е еквивалентна на тази на Targocid и съответно потвърждава, че малките разлики в състава на индивидуалните активни съставки на тейкопланин не влияят на биологичната активност. Заявителят също така обсъжда данните от проучването при инфекция на бедро при неутропенични мишки, като твърди, че резултатите ясно демонстрират, че Teicoplanin Hospira и Targocid са еднакво ефективни в намаляване на бактериалното число, потвърждавайки, че разликите в относителния състав на индивидуалните компоненти не влияят на биологичната активност на продукта.

Данни за безопасността, получени от клинично проучване и неклинично проучване на токсичността

Заявителят твърди, че дозовият режим на тейкопланин е предвидим, поради това дозозависимата токсичност не е проблем при стандартно клинично приложение. Случайното предозиране не показва нежелани събития или нарушения. Съставките, получени при ферментационния процес, са добре документирани и заявителят предприема програма за проучване на токсичността, за да покаже сходни показатели за безопасност с тези на оригиналния продукт. Като цяло, наблюдаваният общ брой случаи на нежелани събития е сходен при двата продукта. Повечето от наблюдаваните нежелани събития са с малък интензитет и се приема, че не са свързани с приложението на лекарството. Заявителят заключава, че не са необходими допълнителни клинични данни.

СНМР е на мнение, че сходството по отношение на свободното лекарство е важно и също така, че по отношение на свободната AUC, сумата от всички свободни TA2 субкомпоненти е с 13 % по-висока за Teicoplanin Hospira. Тези разлики са показателни за това, че Teicoplanin Hospira не е генеричен продукт на Targocid и че все още не е ясно потенциалното влияние върху безопасността на лекарството. СНМР отбелязва, че предложените спецификации водят до значително по-голям контрол върху отделните субкомпоненти, отколкото ако те просто бяха в съответствие с монографиите; все пак това не означава, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid. СНМР взема предвид проучването с неутропенични мишки, което показва ефикасност при понижаване на бактериалното число и демонстрира биологична еквивалентност. По отношение на безопасността, данните от проучване TEC062 не показват разлики между Teicoplanin Hospira и Targocid, въпреки това, ранното прекратяване на проучването не позволява да се изведат стабилни заключения, въпреки че няма признаци за разлика в показателите за безопасност между двата продукта. В заключение, СНМР смята, че разликата в концентрацията на гликопептидните субкомпоненти не позволява Teicoplanin Hospira да се приеме за генеричен продукт на Targocid, въпреки че лекарствената форма е в съответствие с монографията от Японската фармакопея и проектомонографията от Европейската фармакопея. СНМР изисква от заявителя да дискутира допълнително неговото твърдение, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid.

Въпрос 2 – Заявителят е помолен да обоснове в детайли защо предоставеното Фаза I проучване не трябва да се приема за неуспешно.

Заявителят отговаря, че Фаза I проучването (TEC062), предоставено в подкрепа на това заявление, не трябва да се приема за неуспешно, тъй като е проведено в съответствие с приложимите насоки и проверката на проучването не е довела до откриване на големи проблеми, в частност свързани с начина на неговото провеждане. Заявителят също така предоставя официален документ, заявяващ, че други крайни точки, включително фармакодинамични, свързането с протеините и анализ на фармакокинетиката и фармакодинамиката на главните субкомпоненти, са измерени в проучването,

тъй като се смята, че само свободното лекарство (несвързаният с протеини тейкопланин) допринася за фармакодинамичната активност. Въпреки че насоките на ЕМЕА за биоеквивалентност указват, че не е необходимо проучване за биоеквивалентност за продукти с интравенозно приложение, това проучване предоставя полезна допълнителна информация. Проучването е прекратено рано поради причини, свързани с безопасността, но все пак наличните фармакокинетични данни за тейкопланин са оценени доколкото е възможно. От гледна точка на добрата клинична практика и с оглед на генерираните данни, които са в подкрепа на химичните, производствените, контролните и неклиничните данни, ТЕС064 не може да се приеме за неуспешно проучване. СНМР смята, че по отношение на фармакодинамиката, проучването показва, че бактерицидната активност при Teicoplanin Hospira и Targocid е сходна и че частта свободно лекарство за всеки субкомпонент е подобна при двата продукта. Въпреки това, не се смята, че тези резултати показват, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid, по отношение на общата прилика. Счита се, че въпросът не е изяснен и е необходимо допълнително обсъждане.

Въпрос 3 – Заявителят трябва да обсъди научната основа за анализа след проучването на свободната AUC вместо на общата AUC.

Заявителят обсъжда резултатите от анализа след проучването на свободната AUC, вместо на общата AUC. В частност е проучена кинетиката на несвързаните с протеини субкомпоненти на тейкопланин, които допринасят за неговата активност (TA₂₁₋₅). Определена е фармакокинетиката на тейкопланин както за целия комплекс, така и за индивидуалните компоненти и анализът на субкомпонентите потвърждава, че фармакокинетиката на индивидуалните TA₂ субкомпоненти е една и съща за Teicoplanin Hospira и Targocid. Заявителят смята, че е важно да измери AUC на свободното лекарство (като сбор от главните компоненти на активното лекарство). СНМР одобрява отговора на заявителя, от фармакодинамична гледна точка свободната AUC е най-важният фармакокинетичен параметър.

Въпрос 4 – Заявителят твърди, че в клиничната практика дозата на тейкопланин се приспособява към хода на заболяването и най-ниските серумни концентрации, особено при тежки инфекции. Заявителят трябва да предостави данни (напр. ръководства), показващи, че приспособяване на дозата към хода на заболяването е общоприето и практикувано.

Заявителят твърди, че подходящите натоварващи дози тейкопланин трябва да се смятат за задължителни при всички пациенти, без значение от тяхната бъбречна функция, с оглед достигне на терапевтично значими концентрации рано в лечебния период. Последващото наблюдение на лекарствените нива е от значение за оптимизиране на дозовите режими и се препоръчва наблюдението на тейкопланин и приспособяване на дозата за поддържане на най-ниски нива от поне 20 mg/L. Няколко ръководства подкрепят наблюдението. Заявителят заключава, че има много нови подобни документи, които препоръчват приспособяване на дозата на тейкопланин въз основа на наблюдението на нивата в кръвта и че насоките в предложената КПХ предоставят здрава основа за определяне начина на лечение на пациентите, нуждаещи се от тейкопланин. СНМР приема отговора на заявителя, тъй като предоставените ръководства, подкрепящи наблюдението на тейкопланин, се приемат за значими.

Въпрос 5 – Анализът след проучването, проведен от заявителя в отговор на коментарите от заинтересованата държава-членка на ден 145, е основан на индивидуалните C_{max}/M_{IC} или AUC/M_{IC} отношения, определени за отделните субкомпоненти и след това сумирани. Заявителят трябва да предостави анализ, основан на плазмените концентрации на целия (общия) тейкопланин.

Заявителят смята, че фармакокинетичните резултати за целия тейкопланин показват, че C_{max} и T_{max} за Teicoplanin Hospira и Targocid са сходни като цяло и 90 % доверителен интервал за C_{max} е в границите на приемливото за биоеквивалентност. Въпреки това, AUC 0-tlast и AUC 0-inf са по-ниски за Teicoplanin Hospira, което показва, че не е демонстрирана фармакокинетична еквивалентност за общата (свързана плюс свободна) лекарствена експозиция. Заявителят взема предвид отношението

AUC/MIC индивидуално за всички 5 субкомпонента за свободното лекарство, тъй като тейкопланин е в голяма част свързан с протеините и биологичната активност на лекарствената формулировка основно произтича от частта свободно лекарство. Заявителят вярва, че сборът от индивидуалните отношения, определени за всеки субкомпонент, е еднакъв с този за общия тейкопланин. СНМР отбелязва данните на заявителя и се съгласява, че свободното лекарство е по-важно за биологичната активност и съответно е по-добрият параметър за демонстриране на „фармакодинамична” еквивалентност.

Въпрос 6 – MIC стойностите, използвани в изчисленията за всеки субкомпонент, не са одобрени от EUCAST. EUCAST докладва, че вместо това трябва да се използват стойности за целия (общия) тейкопланин.

Заявителят твърди, че антимикробният потенциал на лекарството е сбор от отделните части и че *in vitro* антибактериалният потенциал е установен чрез MIC тестване. Teicoplanin Hospira има различен субкомпонентен състав от оригиналния продукт, въпреки това заявителят смята, че няма причина да се използват MIC стойностите на целия тейкопланин за оценка на влиянието на разликите в пропорциите на субкомпонентите. Въпреки че EUCAST потвърждава, че не са налични MIC стойности за нито един антибактериален агент, това не може да представлява аргумент срещу тяхното приложение. СНМР се съгласява с отговора на заявителя и смята въпроса за разрешен.

СНМР признава, че са установени безопасността и ефикасността, както и общата еквивалентност. Въпреки това, точното ниво на активност, което трябва да бъде определено, за да се предложат препоръки за употреба, не е установено. Поради това, СНМР приема следния списък с основни въпроси, които трябва да бъдат разрешени от заявителя: „След обсъждане и имайки предвид разликите в състава и демонстрираните фармакокинетични разлики, СНМР е на мнение, че не е показано в достатъчна степен това, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid. Като се има предвид правната основа на заявлението, в СНМР се наблюдава явна негативна нагласа. Съответно заявителят е помолен допълнително да обоснове защо Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid в писмен вид и/или по време на устно обяснение в светлината на становището на СНМР.” Заявителят решава да отговори на списъка с основни въпроси по време на устно обяснение. Компанията не предоставя нови данни, а набляга на предишните аргументи. СНМР е на мнение, че спазването на спецификациите на Европейската фармакопея не означава автоматично, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid и потвърждава, че демонстрирането на това е от основно значение за одобрението.

Процедура по преразглеждане, съгласно член 32, параграф 4 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

Заявителят подава молба за преразглеждане на становището на СНМР, в отговор на основанията подкрепящи решението, че Teicoplanin Hospira не може да се приеме за генеричен продукт на оригиналния, Targocid, и отговаря на всяко едно от трите основания за отказ за издаване на разрешение за употреба.

Основание 1: Заявителят не е обосновал в достатъчна степен причината, поради която не са покрити спецификациите на оригиналния продукт.

СНМР отбелязва отговора на заявителя и резюмето на съветите, получени от националните агенции. Заявителят твърди, че генеричните заявители нямат достъп до спецификациите на оригиналните продукти и поради това се е опитал да развие активна лекарствена съставка, съдържаща субкомпоненти в нива, сходни с тези, наблюдавани при Targocid. Заявителят смята, че полученият продукт е в съответствие с публикуваната EDQM монография за тейкопланин, но твърди, че само ПРУ за оригиналния продукт е поканен да коментира тази монография и че коментарите, подадени от Hospira, не са приети. Заявителят заключава, че като се имат предвид субкомпонентите на тейкопланин и относителното им количество, липофилност и MIC стойности, множество експерти

вярват, че в клинични условия тейкопланин трябва да се третира като цяло, без значение на относителните нива на субкомпонентите, поради това, че разликите във фармакокинетичните характеристики са малки.

СНМР отбелязва, че за да бъде смятан Teicoplanin Hospira за генеричен продукт, разликата в количествата на гликопептидните субкомпоненти трябва да е приемлива и че тя не трябва да води до разлика в безопасността и/или ефикасността. И двата продукта включват едни и същи субкомпоненти и независимо от разликите в съотношенията на субкомпонентите и двата продукта са в съгласие с монографията на Европейската фармакопея. Все пак, въпреки че тези монографии осигуряват приемливо качество, те не установяват терапевтична еквивалентност. Поради това, трябва да се демонстрира, че разликите в отношението на субкомпонентите не водят до разлики в ефикасността и/или безопасността и СНМР е на мнение, че предоставените клинични и неклинични данни и предоставените изпитвания на биоеквивалентността са недостатъчни, за да се демонстрира това. СНМР приема, че характеристиките на оригиналния продукт са поверителни, въпреки това, анализирането на партии от оригиналния продукт ще предостави поглед върху променливостта на нивата на субкомпонентите в оригиналния продукт и постигането на характеристики в границите на тази променливост ще осигури еквивалентност. Тъй като съотношенията, наблюдавани при Teicoplanin Hospira, попадат извън тези граници, не може да се предположи еквивалентност въз основа само на *in vitro* данните. Имайки предвид наличната литература, заключавайки, че тейкопланин трябва да се третира като едно цяло, без да се взимат предвид относителните нива на субкомпонентите, СНМР е на мнение, че това е могло да се вземе под внимание по време на разработването на монографията на Европейската фармакопея. В крайна сметка, *in vitro* проучванията на MIC, проведени от заявителя, не са достатъчно чувствителни, за да открият разлики между двата продукта, тъй като *in vitro* антибактериалната активност е независима от липофилността, тъканното разпределение и клирънса на субкомпонентите.

Основание 2: Биоеквивалентността не е демонстрирана за всеки отделен субкомпонент.

Заявителят не обсъжда допълнително резултатите от частично завършените проучвания за биоеквивалентността, оценяващи AUC и C_{max}, тъй като СНМР приема това за резултат от природата на това лекарство, AUC за цялото (общото) лекарство не е подходяща за демонстриране на биоеквивалентност. Тъй като СНМР смята свободната AUC за най-важния фармакокинетичен параметър, а доминантният фармакокинетичен движещ фактор за микробиологичния и клиничен резултат е AUC/MIC, заявителят заключава, че най-важният фармакокинетичен /фармакодинамичен параметър за оценка на микробиологичния и клиничен резултат е съотношението на свободната AUC/MIC. Съответно, заявителят твърди, че сборът от съотношението на свободната AUC/MIC на субкомпонентите установява сравнима активност между генеричния и оригиналния продукт. Заявителят обсъжда разликите в нивата на субкомпонентите и заявява, че биоеквивалентността или същественото сходство за тейкопланин се оценява най-добре чрез сравняване на сбора от съотношенията на свободната AUC/MIC за отделните субкомпоненти. Съотношението на свободната AUC/MIC за сбора от TA2 субкомпоненти при Teicoplanin Hospira е в рамките на 2 % от стойността за Targocid и всички предклинични проучвания на MIC в комбинация с проучването с мише бедро и идентичните бактерицидни серумни титри дават увереност, че микробиологичната активност на двата продукта е една и съща и че двата продукта могат да се приемат за еквивалентни от фармакодинамична гледна точка. Поради това, заявителят приема Teicoplanin Hospira за генеричен продукт на Targocid.

СНМР взема предвид данните, сравняващи фармакокинетиката, предписаната дневна доза и безопасността на Teicoplanin Hospira и оригиналния продукт. Резултатите показват, че свободното лекарство за всеки тейкопланинов субкомпонент е сходно. Въпреки това, валидността и чувствителността на свободната AUC и фармакокинетичните /фармакодинамичните параметри при оценка на генеричен продукт не са установени и този подход е в противоречие с ръководството на СНМР относно изследването за бионаличността и биоеквивалентността. Природата на активното вещество и на използвания ферментационен процес може да доведе до разлики в субкомпонентите,

които да повлияят липофилността на лекарството и съответно фармакокинетиката, и наистина, фармакокинетичните данни показват, че не може да се демонстрира биоеквивалентност за AUC. Сравнимата активност на свободна AUC/MIC не може да отмени потенциални фармакокинетични разлики или резултата от проучването за биоеквивалентност. За генерични лекарствени форми, включително интравенозната форма на тейкопланин, биоеквивалентността трябва да бъде доказана, тъй като подкрепящите клинични данни не са достатъчно чувствителни, за да открият разлики между различните форми. В допълнение, не се подкрепя използването на MIC стойности от публикувани през 1984 г. данни и зависимите фармакокинетични /фармакодинамични параметри и клиничен резултат, и вероятност за постигане на определени цели не се приема за продукти със съкратена процедура по признаване. СНМР също така отбелязва, че при деца фармакокинетичните параметри на субкомпонентите са неизвестни и че разликите в състава могат да доведат до по-изразени фармакокинетични разлики при деца, тъй като според литературните данни съществуват разлики при възрастни и деца.

Основание 3: Освен това, не се приема, че предоставените допълнителни неклинични и серумни бактерицидни данни демонстрират в достатъчна степен, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на оригиналния Targocid

Заявителят обсъжда правното основание на заявлението си, твърдейки, че то е прието като такова от заинтересованите държави-членки и от всички други държави-членки и взема под внимание, че изискванията на това правно основание са удовлетворени. Поради това, не се налага проучване за биоеквивалентност в съответствие с Ръководството за изследване за бионаличността и биоеквивалентността (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Независимо от разликите в нивата на ТА2 субкомпонентите, няма забележки относно използвания производствен процес, по точно по отношение на замърсявания. Заявителят определя активната съставка, като се отнася до INN (международното непатентовано име) и фармакопейните монографии, заключавайки, че Teicoplanin Hospira удовлетворява всички необходими критерии за дефинирането му като генеричен продукт на оригиналния. Заявителят допълнително обсъжда поддържащите предклинични данни в подробности, описвайки предадените проучвания (две проучвания на MIC с използване на група от организми, модел с инфекция на бедрото при неутропенични мишки и проучване на токсичността при многократни дози при плъхове). Заявителят заключава, че всички проучвания подкрепят ефикасността и безопасността на Teicoplanin Hospira и че резултатите са сходни с тези, получени с оригиналния продукт. Моделът с инфекция на бедрото при мишки се приема за представителен за дълбоко разположени инфекции и предоставя база за сравнение на характеристиките на тъканната пенетрация на Teicoplanin Hospira и Targocid. В заключение, независимо от правната основа, заявителят вярва, че продуктът е разработен в съответствие с всички подходящи спецификации за тейкопланин и че не са необходими допълнителни неклинични проучвания. Всички субкомпоненти са добре характеризирани и лесно откриваеми и няма съмнение, че всеки индивидуален субкомпонент в Teicoplanin Hospira има същите характеристики като в Targocid.

СНМР оценява проучванията и заключава, че резултатите за MIC са сходни между Teicoplanin Hospira и оригиналния продукт и не се наблюдава разлика в антибактериалната активност или в ефективността. Въпреки това се отбелязва, че тъканните концентрации на лекарствените компоненти не са измерени и че по отношение на токсичността, не може да се заключи дали продуктите са сравними, тъй като има хистопатологични изследвания само за Teicoplanin Hospira. СНМР също така е на мнение, че проучването, проведено от заявителя, не демонстрира биоеквивалентност между Teicoplanin Hospira и Targocid, и че проучванията за MIC не са достатъчно чувствителни да открият разлики между двата продукта, конкретно за тейкопланин, тъй като *in vitro* антибактериалната активност е независима от липофилността, тъканното разпределение и клирънса на субкомпонентите, напр. разлики в системната експозиция. Резултатите от проучвания с животни не заместват сравнителните фармакокинетични данни от клиничните проучвания при оценяването на продукти със съкратена процедура на признаване.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ

В заключение СНМР отбелязва, че въпреки съответствието с монографията на Европейската фармакопея, качеството на Teicoplanin Hospira се различава от качеството на субкомпонентите на оригиналния продукт, тъй като Teicoplanin Hospira не удовлетворява спецификациите на оригиналния продукт с оглед на индивидуалните гликопептидни субкомпоненти. Поради разликите в системната експозиция между Teicoplanin Hospira и Targocid и тъй като влиянието на разликите в субкомпонентите върху тъканните лекарствени концентрации не е измерено, СНМР заключава, че не може да бъде демонстрирана биоеквивалентност. Поради това, че предадените допълнителни неклинични и серумни бактерицидни данни не са достатъчни за демонстриране в достатъчна степен на това, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid, СНМР съответно запазва предишното си становище, че настоящото заявление за този продукт не може да бъде одобрено.

Като се има предвид, че

- Teicoplanin Hospira не отговаря на спецификациите на оригиналния продукт по отношение на индивидуалните гликопептидни субкомпоненти и е показал, че не е биоеквивалентен на оригиналния продукт
- предоставените допълнителни неклинични и серумни бактерицидни данни не доказват в достатъчна степен, че Teicoplanin Hospira е генеричен продукт на Targocid

СНМР препоръчва отказ за издаването на разрешения за употреба за Teicoplanin Hospira и сродни имена (вж. Приложение I).