

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÁ FORMA, SÍLY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, ZPŮSOBY PODÁNÍ,
ŽADATELÉ V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel</u> <u>rozhodnutí o</u> <u>registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrace)</u>
Rakousko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	200 mg/lahvička (66,7 mg/ml)
Rakousko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	400 mg/lahvička (133,4 mg/ml)
Německo		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	200 mg/lahvička
Německo		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	400 mg/lahvička
Irsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	200 mg/lahvička

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel</u> <u>rozhodnutí o</u> <u>registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrace)</u>
					s rozpouštědlem		
Irsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	400 mg/lahvička
Itálie		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanina Hospira	200 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	200 mg/lahvička
Itálie		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanina Hospira	400 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	400 mg/lahvička
Portugalsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	200 mg/lahvička
Portugalsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	400 mg/lahvička

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
					s rozpouštědlem		
Španělsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	200 mg/lahvička
Španělsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózně (injekce nebo infuze) Intramuskulárně	400 mg/lahvička
Spojené království		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání	200 mg/lahvička
Spojené království		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Spojené království	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání	400 mg/lahvička

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU TEICOPLANIN HOSPIRA A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

V roce 2005 předložila společnost Hospira UK žádosti o decentralizovaný postup na základě článku 28 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, pro přípravek Teicoplanin Hospira 200 mg & 400 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem. Referenční přípravek Targocid 400 mg je registrován v Německu od 10. března 1992. Žadatel se dovolává podstatné podobnosti s inovovaným přípravkem Targocid, přestože si je vědom rozdílnosti v profilu glykopeptidů. Žadatel tedy provedl řadu preklinických studií a posoudil publikovanou literaturu o biologické aktivitě jednotlivých složek teicoplaninu. Výsledky studie fáze I neprokázaly farmakokinetickou rovnocennost pro celkovou expozici přípravku. Navíc hodnocení AUC volného léku rovněž neprokázalo rovnocennost. Žadatel provedl bioekvivalenční studii, aby mohl poskytnout další informace o farmakokinetice a farmakodynamice a prokázat podobnou bezpečnost a účinnost. Předpokládalo se, že Teicoplanin Hospira a Targocid jsou srovnatelné, pokud jde o celkový obsah léčivé látky, ale liší se ve složení TA-2 podsložek (subkomponent), což vyvolává závažné námitky. Řízení proto bylo postoupeno výboru CHMP. Nejdůležitější otázkou k posouzení byla skutečnost, že se nepodařilo prokázat, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem přípravku Targocid. Výbor CHMP přijal seznam otázek, kterými se měl žadatel zabývat.

Otázka 1 – Rozdíly ve složení mezi oběma přípravky a z nich vyplývající rozdíly mezi hodnotami AUC jasně neprokazují, že přípravek Teicoplanin Hospira a referenční přípravek Targocid jsou v zásadě stejné. Žadatel je tedy vyzván, aby plně odůvodnil, zda jsou či nejsou potřebné další klinické údaje ve formě komparativní studie bezpečnosti a účinnosti s inovovaným přípravkem ještě před udělením registrace.

Fáze 1 Klinická farmakokinetika/farmakodynamika

Žadatel potvrdil, že AUC 0-tlast a AUC 0-inf byly pod hranicí přípustného rozmezí, což ukazuje, že oba přípravky nebyly v celkové expozici přípravku farmakokineticky rovnocenné. Poločasy TA2 složek odpovídají jejich lipofilítě a protože přípravek Teicoplanin Hospira má nižší proporcionální obsah subkomponent s delším poločasem a vyšší podíl kratšího poločasu, celková eliminace celkového teicoplaninu je rychlejší a výsledná AUC nižší. Po posouzení proteinové vazby se ukázalo, že nevázaná frakce každé subkomponenty byla pro přípravek Targocid a přípravek Teicoplanin Hospira v zásadě shodná, a potvrdilo se, že hodnoty jednotlivých proteinových vazeb pro subkomponenty se s jiným složením komponent nemění. Je shoda v tom, že vázaný lék nemůže uplatnit svůj léčebný účinek a že pro antimikrobiální přípravky platí, že infekce léčí pouze volná látka. Vztah FK/FD je tedy pro antimikrobiální přípravky založen na volné látce. Žadatel prozkoumal jak dostupnou léčivou látku (volná AUC), tak celý přípravek a volné AUC/MIC se závěrem, že přípravek Teicoplanin Hospira je přinejmenším stejně účinný jako přípravek Targocid. Byl zhodnocen vliv variability farmakokinetiky na očekávaný výsledek (AUC/MIC) a i přes rozdíly v distribuci subkomponent jsou celkové hodnoty AUC/MIC pro oba přípravky podobné. To podle žadatele prokazuje v zásadě shodný léčebný výsledek. Žadatel porovnal compliance přípravku Teicoplanin Hospira s monografiemi a uvedl, že navrhované přísnější kontroly jednotlivých složek znamenají, že léčivá látka použitá v přípravku Teicoplanin Hospira splňuje požadavky obou monografií a že jednotlivé složky jsou kontrolovány mnohem větší měrou. Variabilita pozorovaná ve složení subkomponent je spojena s fermentovaným přípravkem a oba přípravky vykazují variabilitu u všech jednotlivých složek, třebaže zůstávají v mezích japonských a evropských specifikací. Z této skutečnosti žadatel odvodil, že malé odchylky ve složení léčivých frakcí pravděpodobně neovlivní bezpečnost a účinnost přípravku in vivo.

Výsledky neklinické studie

Žadatel provedl na řadě klinicky významných druhů rozsáhlý testovací program, aby popsal působení přípravku Teicoplanin Hospira oproti přípravku Targocid, a prokázal základní shodu mezi přípravkem Teicoplanin Hospira a Targocid pro všechny jednotlivé kmeny a druhy. Většina hodnot MIC byla pro oba přípravky shodná a zbylých 10,2 % výsledků bylo v mezích jednoho dvojitého zředění. Ze studie vyplynulo, že biologické působení přípravku Teicoplanin Hospira je shodné s působením přípravku Targocid a tudíž se

potvrdilo, že menší rozdíly ve složení jednotlivých léčivých komponent teicoplaninu neovlivňují biologické působení. Žadatel rovněž zkoumal údaje ze studie infekce stehenního svalu u neutropenických myší a výsledky dle jeho tvrzení jasně prokazují, že přípravky Teicoplanin Hospira a Targocid jsou ve snižování počtu bakterií stejně účinné a že rozdíly v relativním složení jednotlivých komponent neovlivňují biologické působení přípravku.

Údaje o bezpečnosti získané z klinické studie a neklinické studie toxicity

Žadatel uvedl, že dávkovací schéma teicoplaninu je předvídatelné a toxicita závislá na dávce tudíž nemá při standardním klinickém používání význam. Náhodné předávkování nevedlo k žádným nežádoucím účinkům ani abnormalitám. Příbuzné látky vzniklé fermentačním procesem jsou dobře dokumentovány a žadatel provedl program výzkumu toxicity, aby prokázal obdobný bezpečnostní profil, jako má referenční přípravek. Celkové počty pozorovaných vedlejších účinků byly pro oba druhy léčby shodné. Většina pozorovaných vedlejších účinků byla mírné intenzity a neměla spojitost s podáváním léku. Žadatel usoudil, že žádné další klinické údaje nejsou zapotřebí.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že podobnost pokud jde o volný lék je důležitá a že s ohledem na volné AUC je součet všech volných TA2 subkomponent o 13 % vyšší u přípravku Teicoplanin Hospira. Tyto rozdíly svědčí o tom, že přípravek Teicoplanin Hospira není generikem k přípravku Targocid a potenciální vliv na bezpečnost léku stále není jasný. Výbor CHMP konstatoval, že navržené specifikace vedou ke značně větší kontrole jednotlivých subkomponent, než když by byly pouze v souladu s monografiemi; to však nezakládá tvrzení, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem k přípravku Targocid. Výbor CHMP vzal na vědomí studii na neutropenických myších prokazující účinnost ve snížení počtu bakterií a prokazující biologickou ekvivalenci. Pokud jde o bezpečnost, údaje ze studie TEC062 neprokázaly mezi přípravky Teicoplanin Hospira a Targocid žádný rozdíl, nicméně předčasné ukončení této studie nedovoluje vyvozovat konečné závěry, přestože se neobjevily žádné náznaky jakýchkoli rozdílných bezpečnostních profilů mezi oběma přípravky. Výbor CHMP tedy usuzuje, že rozdíl v koncentraci glykopeptidových subkomponent předem vylučuje, aby byl přípravek Teicoplanin Hospira považován za generikum přípravku Targocid, přestože složení je v souladu s japonskou monografií a návrhem monografie Evropského lékopisu. Výbor CHMP vyzval žadatele k dalšímu objasnění jeho tvrzení, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem přípravku Targocid.

Otázka 2 – *Žadatel je vyzván k plnému odůvodnění, proč by fáze I předložené studie neměla být považována za neúspěšnou studii*

Žadatel odpověděl, že studii fáze I (TEC062) poskytnutou na podporu této žádosti nelze považovat za neúspěšnou studii, neboť byla prováděna v souladu s příslušnými pokyny a inspekce nezjistila žádná závažnější pochybení související výslovně s prováděním studie. Žadatel rovněž poskytl krátký dokument uvádějící, že další cílové parametry, včetně farmakodynamiky, vazby na protein a FK a FD analýzy subkomponent, byly ve studii měřeny, jelikož se má za to, že pouze volná látka (teicoplanin nenavázaný na protein) se podílí na farmakodynamické aktivitě. Přestože pokyny pro bioekvivalenci agentury EMEA uvádějí, že bioekvivalence není u i.v. přípravků vyžadována, poskytla tato studie další užitečné informace. Studie byla z bezpečnostních důvodů předčasně ukončena, nicméně dostupné farmakokinetické údaje o teicoplaninu byly přesto v umožněném rozsahu vyhodnoceny. Z pohledu GCP a na základě získaných údajů, které podporují CMC a neklinické údaje, nelze TEC062 považovat za neúspěšnou studii. Výbor CHMP se domnívá, že s ohledem na farmakodynamiku studie prokázala, že sérová bakteriální aktivita byla pro oba přípravky, Teicoplanin Hospira a Targocid, shodná a že podíl volné látky pro každou subkomponentu byl u obou přípravků stejný. Nicméně lze mít za to, že tyto výsledky neprokazují, že Teicoplanin Hospira je generikem k přípravku Targocid s ohledem na celkovou podobnost. Otázka byla ohodnocena jako nevyřešená a vyžaduje další projednání.

Otázka 3 – *Žadatel by se měl zabývat vědeckými základy pro post hoc analýzu volné AUC namísto celkové AUC.*

Žadatel zkoumal výsledky post hoc analýzy volné AUC, spíše než celkové AUC. Byla zkoumána zejména kinetika neproteinové vazby subkomponent teicoplaninu, která se podílí na její aktivitě (TA₂₁₋₅). Farmakokinetika teicoplaninu byla stanovena jak pro celkový komplex, tak pro jednotlivé složky, a analýzy subkomponent potvrzují, že farmakokinetiky jednotlivých TA₂ subkomponent jsou pro přípravky Teicoplanin Hospira a Targocid shodné. Žadatel považuje za vhodné měřit volnou AUC (jako součet hlavních účinných látek přípravku). Výbor CHMP se s odpovědí žadatele ztotožnil, z farmakodynamického hlediska je volná AUC nejdůležitějším FK parametrem.

Otázka 4 – *Žadatel uvádí, že v klinické praxi se dávka teicoplaninu přizpůsobuje klinickému průběhu a minimálním sérovým koncentracím, obzvláště u závažných infekcí. Žadatel by měl předložit údaje (např. pokyny) demonstrující, že přizpůsobení dávky klinickému průběhu je obecně přijímáno a používáno.*

Žadatel uvedl, že odpovídající počáteční dávky teicoplaninu musí být považovány za závazné pro všechny pacienty bez ohledu na jejich renální funkci, a to za účelem dosažení terapeuticky odpovídajících koncentrací již v počáteční fázi léčby. Následně je důležité terapeutické sledování léku k zajištění optimálních dávkovacích schémat, a jak je doporučováno, sledování teicoplaninu a úprava dávky k zajištění minimálních hladin nejméně 20 mg/l. Řada pokynů sledování podporuje. Žadatel uvedl, že mnohé současné reference doporučují, že dávka teicoplaninu je upravena na základě sledování hladin v krvi a že pokyny v navrženém souhrnu údajů o přípravku poskytují pevný základ pro léčbu pacientů vyžadujících teicoplanin. Výbor CHMP žadatelovu odpověď přijal, neboť poskytnuté pokyny podporující sledování teicoplaninu byly posouzeny jako relevantní.

Otázka 5 – *Post hoc analýza provedená žadatelem jako odpověď dotčenému členskému státu na připomínky 145. den byla založena na samostatných poměrech C_{max}/MIC nebo AUC/MIC stanovených pro každou subkomponentu a poté sečtených. Žadatel by měl poskytnout analýzu založenou na celkových (souhrnných) plazmatických koncentracích teicoplaninu.*

Žadatel měl za to, že FK výsledky pro celkový teicoplanin prokázaly, že C_{max} a T_{max} přípravku Teicoplanin Hospira a přípravku Targocid jsou v zásadě shodné, a 90% CI pro C_{max} je v přijatelném rozmezí bioekvivalence. Nicméně AUC 0-tlast a AUC 0-inf byly nižší pro přípravek Teicoplanin Hospira, což ukazuje, že FK rovnováha nebyla prokázána pro celkovou expozici léčiva (vázané plus nenavázané léčivo). Žadatel posuzoval poměr AUC/MIC jednotlivě pro všech 5 subkomponent, pro volnou látku, neboť teicoplanin je výrazně vázán na bílkovinu, a biologická aktivita přípravku vyplývá hlavně z volné složky léku. Žadatel se domnívá, že součet jednotlivých poměrů stanovených pro každou subkomponentu je v zásadě stejný jako pro celkový teicoplanin. Výbor CHMP vzal na vědomí žadatelovy údaje a souhlasil s tím, že volná látka je důležitější pro biologickou aktivitu a je tedy lepším parametrem k prokázání „farmakodynamické“ rovnocennosti.

Otázka 6 – *Hodnoty MIC použité ve výpočtech pro každou subkomponentu nebyly schváleny výborem EUCAST. Místo toho by měly být použity hodnoty pro celkový (souhrnný) teicoplanin hlášené výboru EUCAST.*

Žadatel uvedl, že antimikrobiální síla léku je součtem jednotlivých složek a že *in vitro* antibakteriální síla je stanovena pomocí MIC testování. Přípravek Teicoplanin Hospira má jinou směs subkomponent než referenční přípravek; nicméně žadatel uvádí, že není důvodné použít MIC celkového teicoplaninu k hodnocení vlivu rozdílných podílů subkomponent. I když výbor EUCAST potvrdil, že MIC subkomponenty nejsou dostupné pro žádné antibakteriální látky, nemělo by to představovat argument proti jejich použití. Výbor CHMP souhlasil s odpovědí žadatele a tuto otázku považoval za vyřešenou.

Výbor CHMP uznal, že bezpečnost a účinnost byly potvrzeny, stejně jako obecná ekvivalence. Nicméně přesný stupeň aktivity, který musí být určen, aby mohla být navržena doporučení pro užívání, nebyl stanoven. Výbor CHMP tedy přijal následující seznam nevyřešených otázek, na které má žadatel odpovědět. „Po projednání a zvážení rozdílů ve složení a prokázaných FK rozdílů dospěl výbor CHMP k názoru, že není dostatečně prokázáno, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem přípravku Targocid.

Po zvážení právního základu žádosti převážil ve výboru CHMP jasně záporný směr. Žadatel byl tedy vyzván, aby dále písemně a/nebo při ústním vysvětlení vzhledem k názoru výboru CHMP odůvodnil, že přípravek Ticoplanin Hospira je generikem k přípravku Targocid. Žadatel se rozhodl odpovědět na seznam nevyřešených otázek při ústním vysvětlení. Společnost nepředložila žádné nové údaje, avšak znovu zdůraznila předchozí argumenty. Výbor CHMP byl toho názoru, že soulad se specifikacemi evropského lékopisu automaticky neznamena, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem přípravku Targocid, a trval na názoru, že prokázání je pro schválení rozhodující.

Přezkoumání podle čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, v platném znění

Žadatel předložil žádost o přezkoumání stanoviska výboru CHMP, přičemž reagoval na zdůvodnění podporující rozhodnutí, že přípravek Teicoplanin Hospira nemůže být považován za generikum inovovaného přípravku Targocid, a zaměřil se postupně na každé ze tří zdůvodnění zamítnutí udělení registrace.

Zdůvodnění 1: Žadatel dostatečně nezdůvodnil, proč nebyly dodrženy specifikace inovovaného přípravku.

Výbor CHMP vzal na vědomí žadatelovu odpověď a souhrn doporučení získaných od národních agentur. Žadatel uvedl, že žadatelé generických přípravků nemají přístup ke specifikacím originálních přípravků a že se proto pokusil vytvořit subkomponenty obsahující API (aktivní farmaceutické substance) v podobných množstvích jako u přípravku Targocid. Žadatel se domnívá, že dosažený přípravek je v souladu s publikovanou monografií o teicoplaninu Evropského direktorátu pro jakost léčiv (EDQM), nicméně uvedl, že pouze držitel rozhodnutí o registraci originálního přípravku byl vyzván, aby připomínkoval uvedenou monografii, a že námítky předložené společností Hospira nebyly přijaty. Žadatel usoudil, že přihlédně-li se k subkomponentám teicoplaninu a jejich relativním množstvím, lipofilítě a MIC, domnívá se řada odborníků, že v klinické praxi by se mělo na teicoplanin nahlížet jako na celek bez ohledu na relativní hladiny subkomponent vzhledem k tomu, že rozdíly ve farmakologických vlastnostech jsou malé.

Výbor CHMP konstatoval, že aby byl přípravek Teicoplanin Hospira považován za generický přípravek, musí být rozdíl v množství glykopeptidových subkomponent přijatelný a že tento rozdíl nesmí vést k rozdílům v bezpečnosti a/nebo účinnosti. Oba přípravky obsahují stejné subkomponenty a i přes rozdíly v poměru těchto subkomponent oba odpovídají monografii Evropského lékopisu (Ph.Eur.). Nicméně, přestože tyto monografie zajišťují přijatelnou kvalitu, nestanoví terapeutickou ekvivalenci. Musí tedy být prokázáno, že rozdíly v poměru subkomponent nevedou k rozdílům v účinnosti a/nebo bezpečnosti a výbor CHMP je toho názoru, že klinické a neklinické údaje a předložené bioekvivalenční studie to dostatečně prokázat nemohou. Výbor CHMP uznává, že specifikace inovovaného přípravku jsou důvěrné, nicméně analýza šarží inovovaného přípravku poskytne pohled na variabilitu hladin subkomponent v inovovaném přípravku a dosažení specifikací v tomto rozpětí variability by zajistilo ekvivalenci. Jelikož pozorované poměry u přípravku Teicoplanin Hospira jsou mimo tato rozmezí, nelze ekvivalenci předpokládat pouze na základě *in vitro* údajů. S ohledem na dostupnou literaturu dovozující, že na přípravek Teicoplanin by se mělo pohlížet jako na celek bez ohledu na relativní hladiny subkomponent, je výbor CHMP toho názoru, že toto mělo být vzato v úvahu během tvorby monografie Evropského lékopisu. Konečně studie MIC *in vitro* prováděné žadatelem nejsou dostatečně citlivé, aby odhalily rozdíly mezi dvěma přípravky, neboť *in vitro* antibakteriální působení je nezávislé na lipofilítě, tkáňové distribuci a clearance subkomponent.

Zdůvodnění 2: Bioekvivalence nebyla prokázána pro každou subkomponentu.

Žadatel se dále nezabýval výsledky částečně dokončených bioekvivalenčních studií hodnotících AUC a C_{max}, jelikož výbor CHMP má za to, že vzhledem k povaze tohoto léku celková (souhrnná) AUC léku není vhodná k prokázání bioekvivalence. Zatímco výbor CHMP má za to, že volné AUC je nejdůležitějším FK parametrem a že rozhodujícím farmakodynamickým faktorem mikrobiologických a klinických výsledků je AUC/MIC, žadatel usoudil, že nejdůležitější FK/FD parametr pro hodnocení mikrobiologických a klinických výsledků je volné AUC/MIC. V souladu s tím žadatel tvrdil, že součet volných AUC/MIC

subkomponent odůvodňuje srovnatelnou aktivitu mezi generickým přípravkem a inovovaným přípravkem. Žadatel se zabýval odchylkou v hladinách subkomponent a uvedl, že bioekvivalenci nebo podstatnou shodu pro přípravek Teicoplanin je nejlepší hodnotit srovnáním součtu volných AUC/MIC pro subkomponenty. Poměr AUC/MIC volné látky pro součet TA2 subkomponent přípravku Teicoplanin Hospira byl do 2 % hodnoty přípravku Targocid a souhrn MIC preklinických studií kombinovaných se studií na myších a shodné sérové bakteriální titry znovu potvrzují, že mikrobiologická aktivita obou přípravků je shodná a že farmakodynamicky mohou být oba přípravky považovány za rovnocenné. Žadatel tedy považuje přípravek Teicoplanin Hospira za generikum přípravku Targocid.

Výbor CHMP vzal na vědomí údaje srovnávající FK, PDD a bezpečnost přípravku Teicoplanin Hospira a originálního přípravku. Výsledky ukazují, že volná látka pro každou subkomponentu teicoplaninu byla shodná. Validita a citlivost volné AUC a parametrů FK/FD v hodnocení generického přípravku však nebyla stanovena a tento přístup je v rozporu s pokyny výboru CHMP o výzkumu biologické dostupnosti a bioekvivalence. Povaha léčivé látky a použitý fermentační proces mohou vést k rozdílům subkomponent, což může mít vliv na lipofilitu léku a FK jako takovou, a farmakokinetické údaje skutečně ukazují, že pro AUC nemohla být bioekvivalence prokázána. Srovnatelné volné AUC/MIC aktivity nemohou odsunout možné FK rozdíly nebo výsledky bioekvivalenční studie. Pro generika, včetně této i.v. formy teicoplaninu, by bioekvivalence měla být prokázána, neboť podpůrné klinické údaje nejsou dostatečně citlivé, aby detekovaly rozdíly mezi formami. Navíc použití hodnot MIC z údajů publikovaných v roce 1984 není podporováno a odpovídající FK/FD s klinickým výsledkem a pravděpodobností dosažení určitých cílů není přijatelné pro přípravky se zkrácenou žádostí. Výbor CHMP rovněž poznamenal, že nejsou známy FK parametry subkomponent u dětí a že rozdíly ve složení mohou u dětí vést k výraznějším FK rozdílům, neboť údaje v literatuře naznačují rozdíly ve FK vlastnostech u dospělých a dětí.

Zdůvodnění 3: Předložené dodatečné neklinické a sérobakteriální údaje dále nejsou považovány za postačující k tomu, aby dostatečně prokázaly, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem inovovaného přípravku Targocid.

Žadatel se zabýval právním základem žádosti a uvedl, že jako taková byla přijata referenčním členským státem a všemi dalšími členskými státy a že vzhledem k tomu byly požadavky na právní základ žádosti splněny. Bioekvivalenční studie není tedy v souladu s poznámkou k vedení výzkumu biologické dostupnosti a bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98) vyžadována. Bez ohledu na rozdíly v hladinách TA2 subkomponent se ohledně používaného výrobního procesu nevyskytují žádné pochybnosti, zejména pokud jde o nečistoty. Žadatel dále definoval léčivé látky s odkazem na INN (mezinárodní nechráněné názvy) a lékopisné monografie a došel k závěru, že přípravek Teicoplanin Hospira splňuje všechna kritéria nezbytná k tomu, aby byl uveden jako generikum originálního přípravku. Žadatel se dále detailněji zabýval podpůrnými preklinickými údaji a popsal předložené studie (dvě MIC studie používající řadu organismů, model infekce stehenního svalu u neutropenických myší a studie toxicity po opakovaném podání u potkanů). Žadatel došel k závěru, že všechny studie podporují účinnost a bezpečnost přípravku Teicoplanin Hospira a že výsledky byly shodné s výsledky získanými u originálního přípravku. Studie modelu infekce stehenního svalu u myší byla posouzena jako zástupce hluboko umístěných infekcí a poskytla srovnání vlastností přípravků Teicoplanin a Targocid při průniku tkání. Na závěr, bez ohledu na právní základ, se žadatel domnívá, že přípravek je vyvinut v souladu se všemi příslušnými specifikacemi pro teicoplanin a že žádné další neklinické studie nejsou nutné. Všechny subkomponenty jsou dobře charakterizovány, jsou snadno identifikovatelné a není žádná pochybnost o tom, že každá jednotlivá komponenta v přípravku Teicoplanin Hospira má stejné vlastnosti jako v přípravku Targocid.

Výbor CHMP studie posoudil a došel k závěru, že výsledky MIC byly mezi přípravkem Teicoplanin Hospira a originálním přípravkem shodné a že nejsou žádné rozdíly v antibakteriálním působení nebo v pozorované účinnosti. Bylo nicméně poznamenáno, že tkáňové koncentrace lékových komponent nebyly měřeny a že vzhledem k toxikologii nelze stanovit, zda jsou přípravky srovnatelné, neboť histopatologie byla zkoumána pouze u přípravku Teicoplanin Hospira. Výbor CHMP rovněž dospěl k názoru, že studie prováděné žadatelem neprokázaly bioekvivalenci mezi přípravkem Teicoplanin Hospira a Targocid a že studie MIC nejsou dostatečně citlivé, aby detekovaly rozdíly mezi oběma přípravky v případě teicoplaninu, neboť

antibakteriální působení in vitro je nezávislé na lipofilitě, tkáňové distribuci a clearance subkomponent, tj. rozdílech v systémové expozici. Výsledky ze zvířecích studií nenahrazují srovnatelné FK údaje z klinických studií v hodnocení přípravků se zkrácenou žádostí.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ

Na závěr výbor CHMP poznamenal, že ač je v souladu s monografií Evropského lékopisu, je kvalita přípravku Teicoplanin Hospira odlišná od subkomponent inovovaného referenčního přípravku, neboť přípravek Teicoplanin Hospira nesplňuje specifikace referenčního přípravku s ohledem na jednotlivé glykopeptidové subkomponenty. Vzhledem k rozdílům v systémové expozici mezi přípravky Teicoplanin Hospira a Targocid a protože účinek rozdílů subkomponent na tkáňové koncentrace léku nebyl měřen, dospěl výbor CHMP k závěru, že bioekvivalence nebyla prokázána. Jelikož předložené dodatečné neklinické a sérobakteriální údaje nepostačují k tomu, aby dostatečně prokázaly, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem přípravku Targocid, výbor CHMP setrvává na svém předchozím stanovisku, že současná žádost pro tento přípravek není vhodná ke schválení.

Vzhledem k tomu že,

- přípravek Teicoplanin Hospira nesplňuje specifikace originálního přípravku s ohledem na jednotlivé glykopeptidové subkomponenty a nebylo prokázáno, že je bioekvivalentní s originálním přípravkem,
- předložené dodatečné neklinické a sérobakteriální údaje nepostačují k tomu, aby dostatečně prokázaly, že přípravek Teicoplanin Hospira je generikem přípravku Targocid,

výbor CHMP doporučil zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci přípravku Teicoplanin Hospira a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I).