

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ
ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτι κότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνικ ή μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
Αυστρία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	200 mg/φιαλίδιο (66,7 mg/ml)
Αυστρία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	400 mg/φιαλίδιο (133,4 mg/ml)
Γερμανία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	200 mg/φιαλίδιο
Γερμανία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	400 mg/φιαλίδιο
Ιρλανδία		Hospira UK Limited,	Teicoplanin 200 mg	200 mg	Κόνις και	Ενδοφλέβια	200 mg/φιαλίδιο

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτι κότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνικ ή μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
		Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση		διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	
Ιρλανδία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanin 400 mg Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	400 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	400 mg/φιαλίδιο
Ιταλία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanina Hospira	200 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	200 mg/φιαλίδιο
Ιταλία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanina Hospira	400 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	400 mg/φιαλίδιο
Πορτογαλία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução	200 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση)	200 mg/φιαλίδιο

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτι κότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνικ ή μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
		Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	injectável ou solução para perfusão		ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδομυϊκή χρήση	
Πορτογαλία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	400 mg/φιαλίδιο
Ισπανία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	200 mg/φιαλίδιο
Ισπανία		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση (ένεση ή έγχυση) Ενδομυϊκή χρήση	400 mg/φιαλίδιο
Ηνωμένο Βασίλειο		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanin 200 mg Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	200 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή	Ενδοφλέβια χρήση	200 mg/φιαλίδιο

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτι κότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνικ ή μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
					διαλύματος προς έγχυση		
Ηνωμένο Βασίλειο		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ηνωμένο Βασίλειο	Teicoplanin 400 mg Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	400 mg	Κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg/φιαλίδιο

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ TEICORPLANIN HOSPIRA ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το 2005, η Hospira UK υπέβαλε αίτηση στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Teicoplanin Hospira 200 mg και 400 mg κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος, δυνάμει του άρθρου 28 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Το αρχικό προϊόν Targocid 400mg είναι καταχωρισμένο στη Γερμανία από τις 10 Μαρτίου 1992. Ο αιτών ισχυρίστηκε ουσιαστική ομοιότητα με το πρωτότυπο προϊόν Targocid, παρά τη διαπίστωση διαφορών στο προφίλ των γλυκοπεπτιδίων. Κατά συνέπεια, ο αιτών διενήργησε μια σειρά προκλινικών μελετών και επανεξέτασε τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με τη βιολογική δραστηριότητα των επιμέρους συστατικών της τεϊκοπλανίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης Ι δεν κατάφεραν να καταδείξουν τη φαρμακοκινητική ισοδυναμία για τη συνολική έκθεση στο φάρμακο. Επιπλέον, η αξιολόγηση της AUC για το ελεύθερο φάρμακο δεν κατάφερε να καταδείξει ισοδυναμία. Ο αιτών διενήργησε μελέτη βιοϊσοδυναμίας προκειμένου να υποβάλει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική, καθώς και για να αποδείξει παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Θεωρήθηκε ότι το Teicoplanin Hospira και το Targocid είναι συγκρίσιμα σε ό,τι αφορά το συνολικό δραστικό περιεχόμενο του φαρμάκου, αλλά διαφέρουν στη σύνθεση των επιμέρους συστατικών TA-2, γεγονός που εγείρει σοβαρές ενστάσεις. Ως εκ τούτου, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP. Το βασικό ζήτημα προς εξέταση ήταν η αδυναμία κατάδειξης του Teicoplanin Hospira ως γενόσημου προϊόντος του Targocid. Η CHMP κατάρτισε κατάλογο ερωτημάτων στα οποία πρέπει να απαντήσει ο αιτών.

Ερώτημα 1 – Οι διαφορές στη σύνθεση μεταξύ των δύο προϊόντων και οι προκύπτουσες διαφορές μεταξύ των τιμών της AUC δεν καταδεικνύουν σαφώς ότι το Teicoplanin Hospira και το προϊόν αναφοράς Targocid είναι ουσιαστικά παρόμοια. Ως εκ τούτου, ζητείται από τον αιτούντα να τεκμηριώσει πλήρως εάν απαιτούνται πρόσθετα κλινικά δεδομένα με τη μορφή συγκριτικής μελέτης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με το πρωτότυπο προϊόν, πριν από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο προϊόν.

Κλινική φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική μελέτη φάσης Ι

Ο αιτών αναγνώρισε ότι η AUC 0-tlast και η AUC 0-inf ήταν κάτω από το αποδεκτό εύρος, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα δύο παρασκευάσματα δεν είναι ισοδύναμα από φαρμακοκινητικής απόψεως σε ό,τι αφορά τη συνολική έκθεση στο φάρμακο. Οι διάρκειες ημιζωής των συστατικών TA2 σχετίζονται με τη λιποφιλικότητά τους και, δεδομένου ότι η αναλογία των επιμέρους συστατικών μεγαλύτερης διάρκειας ημιζωής που περιέχει το Teicoplanin Hospira είναι μικρότερη από την αναλογία συστατικών μικρότερης διάρκειας ημιζωής, η συνολική αποβολή της τεϊκοπλανίνης είναι ταχύτερη και η προκύπτουσα AUC είναι μικρότερη. Η δέσμευση πρωτεϊνών αξιολογήθηκε και κατέδειξε ότι το μη δεσμευμένο κλάσμα για κάθε επιμέρους συστατικό ήταν ουσιαστικά παρόμοιο για το Targocid και το Teicoplanin Hospira, ενώ παράλληλα επιβεβαίωσε ότι οι μεμονωμένες τιμές δέσμευσης πρωτεϊνών για τα επιμέρους συστατικά δεν ποικίλλουν ανάλογα με τη διαφορετική σύνθεση των συστατικών. Είναι αποδεκτό ότι ένα δεσμευμένο φάρμακο δεν είναι διαθέσιμο να ασκήσει τη θεραπευτική του επίδραση και σε ό,τι αφορά τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, ότι μόνο τα ελεύθερα φάρμακα θεραπεύουν τις λοιμώξεις. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση των αντιμικροβιακών εξαρτάται από τα ελεύθερα φάρμακα. Ο αιτών εξέτασε το διαθέσιμο δραστικό φάρμακο (AUC ελεύθερου φαρμάκου) και το ολικό φάρμακο, καθώς και την AUC/MIC του ελεύθερου φαρμάκου και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το Teicoplanin Hospira είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το Targocid. Η επίδραση της μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής στο προσδοκώμενο αποτέλεσμα (AUC/MIC) αξιολογήθηκε και, παρά την ύπαρξη διαφορών στην κατανομή των επιμέρους συστατικών, οι συνολικές τιμές για την AUC/MIC του φαρμάκου είναι παρόμοιες για τα δύο προϊόντα. Σύμφωνα με τον αιτούντα, το γεγονός αυτό καταδεικνύει ουσιαστική ομοιότητα σε ό,τι αφορά το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο αιτών συζήτησε τη συμμόρφωση του Teicoplanin Hospira προς τις μονογραφίες, δηλώνοντας ότι οι αυστηρότεροι έλεγχοι που προτείνονται για τα μεμονωμένα συστατικά υποδηλώνουν ότι το δραστικό φαρμακευτικό συστατικό που περιέχεται στο Teicoplanin Hospira πληροί τις απαιτήσεις αμφοτέρων των μονογραφιών και ότι τα μεμονωμένα συστατικά ελέγχονται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό. Η μεταβλητότητα που παρατηρείται στη σύνθεση των επιμέρους

συστατικών είναι εγγενής του προϊόντος ζύμωσης και αμφότερα τα προϊόντα καταδεικνύουν μεταβλητότητα για όλα τα μεμονωμένα συστατικά τους, παρότι παραμένουν εντός των ευρωπαϊκών προδιαγραφών και των προδιαγραφών της ιαπωνικής φαρμακοποιίας. Κατά συνέπεια, ο αιτών απεφάνθη ότι οι μικρές διακυμάνσεις στη σύνθεση των δραστικών κλασμάτων είναι απίθανο να επηρεάσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου in vivo.

Αποτελέσματα μη κλινικής μελέτης

Ο αιτών ανέλαβε ένα εκτεταμένο πρόγραμμα δοκιμής για τον χαρακτηρισμό της δράσης του Teicoplanin Hospira έναντι του Targocid βάσει μιας σειράς κλινικά συναφών ειδών και κατέδειξε ουσιαστική ομοιότητα μεταξύ του Teicoplanin Hospira και του Targocid για όλα τα μεμονωμένα στελέχη και είδη. Οι περισσότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) ήταν ίδιες για τα δύο παρασκευάσματα, ενώ το υπόλοιπο 10,2% των αποτελεσμάτων κυμαινόταν εντός του εύρους τιμών της διπλής αραιώσης. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιολογική δραστηριότητα του Teicoplanin Hospira είναι ισοδύναμη με αυτήν του Targocid και, ως εκ τούτου, επιβεβαίωσε ότι οι ελάχιστες διαφορές στη σύνθεση των μεμονωμένων δραστικών συστατικών της τεϊκοπλανίνης δεν επηρεάζουν τη βιολογική δραστηριότητα. Ο αιτών συζήτησε επίσης τα δεδομένα από τη μελέτη λοίμωξης των μηρών σε ουδετεροπενικούς ποντικούς, υποστηρίζοντας ότι τα αποτελέσματα καταδεικνύουν σαφώς ότι το Teicoplanin Hospira και το Targocid είναι εξίσου αποτελεσματικά στη μείωση της συγκέντρωσης των βακτηρίων και επιβεβαιώνοντας ότι οι διαφορές στη σχετική σύνθεση των μεμονωμένων συστατικών δεν επηρεάζουν τη βιολογική δραστηριότητα του προϊόντος.

Δεδομένα ασφάλειας από κλινική μελέτη και μη κλινική μελέτη τοξικότητας

Ο αιτών δήλωσε ότι το δοσολογικό σχήμα της τεϊκοπλανίνης είναι προβλέψιμο και, συνεπώς, η δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα δεν αποτελεί παράγοντα ανησυχίας στις περιπτώσεις συνήθους κλινικής χρήσης. Η τυχαία υπερδοσολογία δεν κατέδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες ή ανωμαλίες. Οι σχετικές ουσίες που προκύπτουν από τη διαδικασία ζύμωσης είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και ο αιτών ανέλαβε ένα πρόγραμμα μελέτης της τοξικότητας για την κατάδειξη παρόμοιου προφίλ ασφάλειας με αυτό του αρχικού προϊόντος. Γενικά, ο συνολικός αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιος για αμφότερες τις θεραπείες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ήπιες έντασης και δεν κρίθηκαν ως σχετικές με τη χορήγηση του φαρμάκου. Ο αιτών απεφάνθη ότι δεν απαιτούνται πρόσθετα κλινικά δεδομένα.

Η CHMP έκρινε ότι η ομοιότητα ως προς το ελεύθερο φάρμακο είναι σημαντική, ενώ σε ό,τι αφορά την AUC του ελεύθερου φαρμάκου, το άθροισμά του στο σύνολο των επιμέρους συστατικών TA2 είναι κατά 13% μεγαλύτερο στο Teicoplanin Hospira. Οι εν λόγω διαφορές είναι ενδεικτικές του γεγονότος ότι το Teicoplanin Hospira δεν είναι γενόσημο προϊόν του Targocid και η δυνητική επίδραση στην ασφάλεια του φαρμάκου δεν είναι ακόμα σαφής. Η CHMP επεσήμανε ότι οι προτεινόμενες προδιαγραφές έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικά καλύτερο έλεγχο του κάθε επιμέρους συστατικού σε σύγκριση με την απλή εναρμόνιση με τις μονογραφίες. Ωστόσο, αυτό δεν τεκμηριώνει ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid. Η CHMP παρατήρησε τη μελέτη σε ουδετεροπενικούς ποντικούς για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας στη μείωση της συγκέντρωσης των βακτηρίων και την κατάδειξη της βιολογικής ισοδυναμίας. Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, τα δεδομένα από τη μελέτη TEC062 δεν κατέδειξαν διαφορά μεταξύ του Teicoplanin Hospira και του Targocid. Ωστόσο, η πρόωρη διακοπή της μελέτης δεν επιτρέπει την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων, παρότι δεν υπάρχουν εισηγήσεις για διαφορετικά προφίλ ασφάλειας μεταξύ των δύο προϊόντων. Συμπερασματικά, η CHMP κρίνει ότι η διαφορά στη συγκέντρωση των γλυκοπεπτιδικών επιμέρους συστατικών αποκλείει την αποδοχή του Teicoplanin Hospira ως γενόσημου προϊόντος του Targocid, παρά το γεγονός ότι η σύνθεση εναρμονίζεται με τη μονογραφία της ιαπωνικής φαρμακοποιίας και το σχέδιο μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας. Η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να συζητήσει περαιτέρω τον ισχυρισμό του ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid.

Ερώτημα 2 – Ζητείται από τον αιτούντα να τεκμηριώσει πλήρως τους λόγους για τους οποίους η μελέτη φάσης I που υποβλήθηκε δεν πρέπει να θεωρείται μη επιτυχής.

Ο αιτών απάντησε ότι η μελέτη φάσης I (TEC062) η οποία υποβλήθηκε προς στήριξη της παρούσας αίτησης δεν πρέπει να θεωρείται μη επιτυχής, καθώς διενεργήθηκε σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και ότι η επιθεώρηση δεν διαπίστωσε σημαντικά ευρήματα που να σχετίζονται ειδικά με τη διενέργεια της μελέτης. Ο αιτών παρείχε επίσης ενημερωτικό έγγραφο στο οποίο αναφέρεται ότι στη μελέτη μετρήθηκαν και άλλα τελικά σημεία, περιλαμβανομένης της φαρμακοδυναμικής, της δέσμευσης πρωτεϊνών και της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής ανάλυσης των βασικών επιμέρους συστατικών, καθώς θεωρείται ότι μόνο το ελεύθερο φάρμακο (τεϊκοπλανίνη μη δεσμευμένη με πρωτεΐνες) συνεισφέρει στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα. Παρά το γεγονός ότι οι κατευθυντήριες γραμμές του EMEA για τη βιοϊσοδυναμία αναφέρουν ότι δεν απαιτείται μελέτη βιοϊσοδυναμίας για ενδοφλέβια προϊόντα, η εν λόγω μελέτη παρείχε χρήσιμες πρόσθετες πληροφορίες. Η μελέτη διακόπηκε νωρίς για λόγους ασφαλείας, αλλά τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα τεϊκοπλανίνης εξακολούθησαν να αποτελούν αντικείμενο αξιολόγησης στο βαθμό που αυτό ήταν εφικτό. Από την άποψη της ορθής κλινικής πρακτικής, αλλά και από τα δεδομένα που προέκυψαν και τα οποία υποστηρίζουν την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (critical micelle concentration, CMC), καθώς και από τα μη κλινικά δεδομένα, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι η TEC062 δεν είναι επιτυχημένη μελέτη. Η CHMP κρίνει ότι, σε ό,τι αφορά τη φαρμακοδυναμική, η μελέτη κατέδειξε ότι η βακτηριοκτόνος δραστηριότητα του ορού ήταν παρόμοια για αμφότερα τα προϊόντα Teicoplanin Hospira και Targocid και ότι η αναλογία ελεύθερου φαρμάκου για κάθε επιμέρους συστατικό ήταν παρόμοια για αμφότερα τα προϊόντα. Ωστόσο, τα εν λόγω αποτελέσματα δεν θεωρείται ότι καταδεικνύουν ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid, σε ό,τι αφορά τη γενική ομοιότητα. Το ζήτημα θεωρήθηκε ανεπίλυτο και απαιτείται περαιτέρω συζήτηση.

Ερώτημα 3 – *Ο αιτών πρέπει να συζητήσει την επιστημονική βάση για την εκ των υστέρων ανάλυση της AUC του ελεύθερου φαρμάκου έναντι της συνολικής AUC.*

Ο αιτών συζήτησε τα αποτελέσματα μιας εκ των υστέρων ανάλυσης της AUC του ελεύθερου φαρμάκου, έναντι της συνολικής AUC. Ειδικότερα, εξετάστηκε η φαρμακοκινητική των μη δεσμευμένων με πρωτεΐνες επιμέρους συστατικών της τεϊκοπλανίνης που συνεισφέρουν στη δράση της (TA₂₁₋₅). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τεϊκοπλανίνης έχουν προσδιορισθεί τόσο για το συνολικό σύμπλοκο όσο και για τα μεμονωμένα συστατικά και οι αναλύσεις των επιμέρους συστατικών επιβεβαιώνουν ότι η φαρμακοκινητική των επιμέρους συστατικών TA₂ είναι ίδια για το Teicoplanin Hospira και το Targocid. Ως εκ τούτου, ο αιτών θεωρεί σκόπιμη τη μέτρηση της AUC ελεύθερου φαρμάκου (ως το άθροισμα των κύριων δραστικών συστατικών του φαρμάκου). Η CHMP ενέκρινε την απάντηση του αιτούντος ότι, από φαρμακοδυναμικής απόψεως, η AUC ελεύθερου φαρμάκου είναι η πιο σημαντική φαρμακοκινητική παράμετρος.

Ερώτημα 4 – *Ο αιτών δηλώνει ότι στην κλινική πρακτική η δόση της τεϊκοπλανίνης προσαρμόζεται στην κλινική θεραπεία και στις κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό, ειδικότερα σε σοβαρές λοιμώξεις. Ο αιτών πρέπει να υποβάλει δεδομένα (π.χ. έγγραφα καθοδήγησης) τα οποία καταδεικνύουν ότι η προσαρμογή της δόσης στην κλινική θεραπεία είναι γενικώς αποδεκτή και ότι εφαρμόζεται.*

Ο αιτών δήλωσε ότι οι κατάλληλες δόσεις εφόδου της τεϊκοπλανίνης πρέπει να θεωρούνται υποχρεωτικές για όλους τους ασθενείς προκειμένου να επιτευχθούν οι συναφείς θεραπευτικές συγκεντρώσεις έγκαιρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ασχέτως της νεφρικής λειτουργίας τους. Επακολούθως, η θεραπευτική παρακολούθηση του φαρμάκου είναι σημαντική για να διασφαλιστεί ότι τα δοσολογικά σχήματα είναι βελτιστοποιημένα και η τεϊκοπλανίνη συνιστάται να παρακολουθείται και να προσαρμόζεται η δόση ώστε να διασφαλίζονται τα κατώτερα επίπεδα της τάξεως τουλάχιστον 20mg/l. Αρκετές κατευθυντήριες γραμμές υποστηρίζουν την παρακολούθηση. Ο αιτών απεφάνθη ότι υπάρχουν πολλές πρόσφατες αναφορές που εισηγούνται ότι η δόση της τεϊκοπλανίνης προσαρμόζεται με βάση την παρακολούθηση των επιπέδων στο αίμα και ότι η καθοδήγηση στην προτεινόμενη ΠΧΠ παρέχει τις κατάλληλες τιμές βάσης για τη διαχείριση ασθενών που χρειάζονται τεϊκοπλανίνη. Η CHMP αποδέχθηκε την απάντηση του αιτούντος, καθώς τα υποβληθέντα έγγραφα καθοδήγησης για την υποστήριξη της παρακολούθησης της τεϊκοπλανίνης κρίθηκαν συναφή.

Ερώτημα 5 – Η εκ των υστέρων ανάλυση που διενεργήθηκε από τον αιτούντα σε απάντηση των παρατηρήσεων του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους την ημέρα 145 βασίστηκε στις μεμονωμένες σχέσεις C_{max}/MIC ή AUC/MIC , που προσδιορίστηκαν για κάθε επιμέρους συστατικό και, στη συνέχεια, αθροίστηκαν. Ο αιτών πρέπει να υποβάλει ανάλυση βάσει της συνολικής συγκέντρωσης τεϊκοπλανίνης στο πλάσμα.

Ο αιτών έκρινε ότι τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της συνολικής τεϊκοπλανίνης κατέδειξαν ότι οι παράμετροι C_{max} και T_{max} των Teicoplanin Hospira και Targocid ήταν ουσιαστικά παρόμοιες και το ΔΕ 90% για τη C_{max} ήταν εντός του εύρους αποδοχής για τη βιοϊσοδυναμία. Ωστόσο, οι $AUC_{0-tlast}$ και AUC_{0-inf} ήταν μικρότερες για το Teicoplanin Hospira, υποδεικνύοντας ότι η φαρμακοκινητική ισοδυναμία δεν αποδείχθηκε για τη συνολική έκθεση στο φάρμακο (δεσμευμένο και μη δεσμευμένο). Ο αιτών εξέτασε τη σχέση AUC/MIC σε κάθε ένα από τα 5 επιμέρους συστατικά για το ελεύθερο φάρμακο, καθώς η τεϊκοπλανίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, και η βιολογική δραστηριότητα του παρασκευάσματος προέρχεται κυρίως από το ελεύθερο συστατικό του φαρμάκου. Ο αιτών πιστεύει ότι το άθροισμα των μεμονωμένων σχέσεων που προσδιορίστηκαν για κάθε επιμέρους συστατικό είναι ουσιαστικά το ίδιο με το σύνολο της ολικής τεϊκοπλανίνης. Η CHMP έλαβε υπόψη τα δεδομένα του αιτούντος και συμφώνησε ότι για τη βιολογική δραστηριότητα το πιο σημαντικό είναι το ελεύθερο φάρμακο και, συνεπώς, αποτελεί την καταλληλότερη παράμετρο για την κατάδειξη της «φαρμακοδυναμικής» ισοδυναμίας.

Ερώτημα 6 – Οι τιμές MIC κάθε επιμέρους συστατικού που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό δεν έχουν εγκριθεί από την EUCAST. Αντ' αυτών, πρέπει να χρησιμοποιηθούν οι τιμές που ανακοινώθηκαν από την EUCAST για τη συνολική τεϊκοπλανίνη.

Ο αιτών δήλωσε ότι η αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου συνίσταται στο άθροισμα των αποτελεσματικοτήτων των επιμέρους συστατικών του και ότι η αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα *in vitro* ορίζεται από τη μέτρηση της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης. Το Teicoplanin Hospira έχει διαφορετικό μείγμα επιμέρους συστατικών από το αρχικό προϊόν. Ωστόσο, ο αιτών κρίνει ότι δεν είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις της συνολικής τεϊκοπλανίνης για την αξιολόγηση της επίδρασης των διαφορετικών αναλογιών των επιμέρους συστατικών. Το γεγονός ότι δεν υπάρχουν εγκεκριμένες από την EUCAST ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις επιμέρους συστατικών για οποιοδήποτε αντιβακτηριακό δεν θα πρέπει να αποτελεί επιχείρημα κατά της χρήσης τους. Η CHMP συμφώνησε με την απάντηση του αιτούντος και θεώρησε ότι το ζήτημα επιλύθηκε.

Η CHMP αναγνώρισε ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκαν, όπως επίσης και η γενική ισοδυναμία. Ωστόσο, το ακριβές επίπεδο δραστηριότητας, το οποίο πρέπει να προσδιορισθεί προκειμένου να προταθούν συστάσεις χορήγησης δεν έχει προσδιορισθεί. Συνεπώς, η CHMP κατάρτισε τον ακόλουθο κατάλογο σημαντικών ζητημάτων που πρέπει να διευθετηθούν από τον αιτούντα: «Κατόπιν συζήτησεως και λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στη σύνθεση καθώς και τις φαρμακοκινητικές διαφορές που καταδείχθηκαν, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν καταδείχθηκε επαρκώς ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid. Λαμβανομένης υπόψη της νομικής βάσης της αίτησης, παρατηρήθηκε σαφής αρνητική τάση στους κόλπους της CHMP. Συνεπώς, ως προς τη γνώμη της CHMP, ζητείται από τον αιτούντα να τεκμηριώσει περαιτέρω ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid, εγγράφως και/ή κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων». Ο αιτών αποφάσισε να απαντήσει στα σημαντικά ζητήματα του καταλόγου κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων. Η εταιρεία δεν παρουσίασε νέα δεδομένα αλλά επαναδιατύπωσε τα αρχικά της επιχειρήματα. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η συμμόρφωση προς τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας δεν συνεπάγεται αυτόματα ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid και διατήρησε τη γνώμη ότι η κατάδειξη είναι καθοριστική για την έγκριση.

Διαδικασία επανεξέτασης δυνάμει του άρθρου 32 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε

Ο αιτών υπέβαλε αίτηση επανεξέτασης της γνώμης της CHMP, σε απάντηση των λόγων υποστήριξης της απόφασης ότι το Teicoplanin Hospira δεν μπορεί να θεωρηθεί γενόσημο του πρωτότυπου προϊόντος Targocid και διευθέτησε έναν προς έναν τους τρεις λόγους άρνησης χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας.

Λόγος 1: Ο αιτών δεν έχει τεκμηριώσει επαρκώς τον λόγο για τον οποίο δεν πληρούνται οι προδιαγραφές του πρωτότυπου προϊόντος.

Η CHMP έλαβε υπόψη την απάντηση του αιτούντος και τη σύνοψη των συμβουλών που απεστάλησαν από τις εθνικές αρχές. Ο αιτών δήλωσε ότι οι αιτούντες για γενόσημα προϊόντα δεν έχουν πρόσβαση στις προδιαγραφές του αρχικού προϊόντος και, συνεπώς, προσπάθησε να αναπτύξει μια δραστική φαρμακευτική ουσία (API) που να περιέχει επιμέρους συστατικά σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στο Targocid. Ο αιτών κρίνει ότι το προϊόν που αναπτύχθηκε εναρμονίζεται με τη δημοσιευμένη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμάκων (EDQM) σχετικά με την τεϊκοπλανίνη, δήλωσε όμως ότι μόνο ο ΚΑΚ του αρχικού προϊόντος κλήθηκε να σχολιάσει την εν λόγω μονογραφία και οι παρατηρήσεις που υποβλήθηκαν από την Hospira δεν έγιναν αποδεκτές. Ο αιτών απεφάνθη ότι λαμβάνοντας υπόψη τα επιμέρους συστατικά της τεϊκοπλανίνης και τις σχετικές τους ποσότητες, τη λιποφιλικότητα και τις ελάχιστες ανασταλτικές τους συγκεντρώσεις, πολλοί εμπειρογνώμονες πιστεύουν ότι σε ένα κλινικό περιβάλλον, η τεϊκοπλανίνη πρέπει να αντιμετωπίζεται ως σύνολο, ασχέτως των σχετικών επιπέδων επιμέρους συστατικών, λόγω των μικρών τους διαφορών στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά.

Η CHMP επεσήμανε ότι για να θεωρηθεί το Teicoplanin Hospira γενόσημο προϊόν, οι διαφορές στις ποσότητες των γλυκοπεπτιδίων των επιμέρους συστατικών πρέπει να είναι αποδεκτές και οι εν λόγω διαφορές δεν πρέπει να επιφέρουν διαφορά στην ασφάλεια και/ή στην αποτελεσματικότητα. Αμφότερα τα προϊόντα περιέχουν τα ίδια επιμέρους συστατικά και παρά τις διαφορές στις αναλογίες των επιμέρους συστατικών, συμμορφώνονται και τα δύο προς τη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας. Ωστόσο, παρότι οι εν λόγω μονογραφίες διασφαλίζουν αποδεκτή ποιότητα, δεν τεκμηριώνουν τη θεραπευτική ισοδυναμία. Συνεπώς, πρέπει να αποδειχθεί ότι οι διαφορές στην αναλογία των επιμέρους συστατικών δεν επιφέρουν διαφορετική αποτελεσματικότητα και/ή ασφάλεια και η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα, καθώς και οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκαν, δεν επαρκούν για να το αποδείξουν. Η CHMP αναγνωρίζει ότι οι προδιαγραφές του πρωτότυπου προϊόντος είναι εμπιστευτικές, ωστόσο, η ανάλυση των παρτίδων του πρωτότυπου προϊόντος θα προσφέρει διευκρινιστικά στοιχεία σχετικά με τη μεταβλητότητα των επιπέδων των επιμέρους συστατικών του πρωτότυπου προϊόντος και η επίτευξη προδιαγραφών εντός του εύρους μεταβλητότητας θα διασφάλιζε την ισοδυναμία. Καθώς οι αναλογίες που παρατηρήθηκαν για το Teicoplanin Hospira δεν εμπίπτουν σε αυτό το εύρος, δεν μπορεί να γίνει παραδοχή της ισοδυναμίας με βάση μόνο τα *in vitro* δεδομένα. Λαμβάνοντας υπόψη τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία η τεϊκοπλανίνη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως σύνολο, ασχέτως των σχετικών επιπέδων των επιμέρους συστατικών, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι αυτό θα έπρεπε να είχε ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας. Τέλος, οι *in vitro* μελέτες ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης που διενεργήθηκαν από τον αιτούντα δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες για την ανίχνευση οποιωνδήποτε διαφορών μεταξύ των δύο προϊόντων, καθώς η αντιβακτηριακή δραστηριότητα *in vitro* είναι ανεξάρτητη από τη λιποφιλικότητα, την κατανομή στους ιστούς και την κάθαρση των επιμέρους συστατικών.

Λόγος 2: Η βιοϊσοδυναμία δεν καταδείχθηκε για κάθε επιμέρους συστατικό.

Ο αιτών δεν συζήτησε περαιτέρω τα αποτελέσματα των μερικώς ολοκληρωμένων μελετών βιοϊσοδυναμίας για την αξιολόγηση των AUC και C_{max}, καθώς η CHMP έκρινε ότι λόγω της φύσης του συγκεκριμένου φαρμάκου, η AUC του συνολικού φαρμάκου δεν είναι κατάλληλη για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας. Καθώς η CHMP έκρινε ότι η AUC του ελεύθερου φαρμάκου αποτελεί την πιο σημαντική φαρμακοκινητική παράμετρο και ότι η σημαντικότερη φαρμακοδυναμική παράμετρος για τα μικροβιολογικά και κλινικά αποτελέσματα είναι η σχέση AUC/MIC, ο αιτών απεφάνθη ότι η πιο σημαντική φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική παράμετρος για την αξιολόγηση του μικροβιολογικού και κλινικού αποτελέσματος είναι η AUC/MIC του ελεύθερου φαρμάκου. Κατά συνέπεια, ο αιτών επιχειρηματολόγησε ότι το άθροισμα των AUC/MIC του ελεύθερου φαρμάκου στα επιμέρους συστατικά τεκμηριώνει συγκρίσιμη

δραστηριότητα μεταξύ του γενόσημου και του πρωτότυπου προϊόντος. Ο αιτών συζήτησε τη διακύμανση των επιπέδων των επιμέρους συστατικών και δήλωσε ότι η βιοϊσοδυναμία ή η ουσιαστική ομοιότητα της τεϊκοπλανίνης αξιολογείται καλύτερα με τη σύγκριση του αθροίσματος των AUC/MIC του ελεύθερου φαρμάκου στα επιμέρους συστατικά. Οι τιμές AUC/MIC του ελεύθερου φαρμάκου για το άθροισμα των επιμέρους συστατικών TA2 του Teicoplanin Hospira κυμαινόταν εντός του 2% των τιμών του Targocid και το σύνολο των προκλινικών μελετών ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης σε συνδυασμό με τη μελέτη λοίμωξης των μηρών σε ουδετεροπενικούς ποντικούς και τους ίδιους βακτηριοκτόνους τίτλους ορού επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι η μικροβιολογική δραστηριότητα των δύο προϊόντων είναι η ίδια και ότι από φαρμακοδυναμικής απόψεως τα δύο προϊόντα μπορούν να θεωρηθούν ισοδύναμα. Κατά συνέπεια, ο αιτών κρίνει ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid.

Η CHMP έλαβε υπόψη τα δεδομένα σύγκρισης της φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής και ασφάλειας του Teicoplanin Hospira και του πρωτότυπου προϊόντος. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι για κάθε επιμέρους συστατικό της τεϊκοπλανίνης το ελεύθερο φάρμακο ήταν παρόμοιο. Ωστόσο, η εγκυρότητα και η ευαισθησία της AUC του ελεύθερου φαρμάκου και των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών παραμέτρων για την αξιολόγηση ενός γενόσημου προϊόντος δεν έχουν τεκμηριωθεί και η εν λόγω προσέγγιση έρχεται σε αντίθεση με την καθοδήγηση της CHMP για τη μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας. Η φύση της δραστικής ουσίας και η διαδικασία ζύμωσης που χρησιμοποιείται ενδέχεται να οδηγήσει σε διαφορές στα επιμέρους συστατικά, επηρεάζοντας τη λιποφιλικότητα του φαρμάκου και, κατά συνέπεια, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία όντως υποδεικνύουν ότι δεν μπορεί να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία για την AUC. Η συγκρίσιμη δραστηριότητα των AUC/MIC του ελεύθερου φαρμάκου δεν σημαίνει ότι μπορούν να παραβλεφθούν οι δυνητικές φαρμακοκινητικές διαφορές ή η έκβαση της μελέτης βιοϊσοδυναμίας. Σε ό,τι αφορά τα γενόσημα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου και του εν λόγω ενδοφλέβιου σκευάσματος τεϊκοπλανίνης, η βιοϊσοδυναμία πρέπει να καταδεικνύεται καθώς τα υποστηρικτικά κλινικά δεδομένα δεν είναι αρκετά ευαίσθητα για να ανιχνεύσουν τις διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Επιπλέον, η χρήση των τιμών ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης από δεδομένα που δημοσιεύθηκαν το 1984 δεν υποστηρίζεται και ο συσχετισμός των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών δεδομένων με την κλινική έκβαση και την πιθανότητα επίτευξης συγκεκριμένων στόχων δεν είναι αποδεκτός για προϊόντα βάσει συνοπτικής αίτησης. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι των επιμέρους συστατικών σε παιδιά δεν είναι γνωστές και ότι οι διαφορές στη σύνθεση ενδέχεται να οδηγήσουν σε εντονότερες φαρμακοκινητικές διαφορές σε παιδιά, καθώς τα δεδομένα της βιβλιογραφίας υποδεικνύουν διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ενήλικες και παιδιά.

Λόγος 3: Επιπλέον, τα πρόσθετα μη κλινικά δεδομένα και τα βακτηριοκτόνα δεδομένα ορού που υποβλήθηκαν δεν κρίνονται ικανοποιητικά για να καταδείξουν επαρκώς ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του πρωτότυπου προϊόντος Targocid

Ο αιτών συζήτησε τη νομική βάση της αίτησής του, δήλωσε ότι αυτή έγινε αποδεκτή από το κράτος μέλος αναφοράς και από όλα τα υπόλοιπα κράτη μέλη και έκρινε ότι οι απαιτήσεις της εν λόγω νομικής βάσης ικανοποιούνται. Συνεπώς, μελέτη βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα για τη μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98) δεν απαιτείται. Εκτός από τις διαφορές στα επίπεδα των επιμέρους συστατικών TA2, δεν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής που ακολουθείται, ειδικότερα σε ό,τι αφορά τις προσμείξεις. Ο αιτών προσδιόρισε τη δραστική ουσία κάνοντας αναφορά στην κοινόχρηστη διεθνή ονομασία (INN) και στις μονογραφίες της φαρμακοποιίας, καταλήγοντας ότι το Teicoplanin Hospira ικανοποιεί όλα τα απαραίτητα κριτήρια ώστε να προσδιοριστεί ως γενόσημο προϊόν του αρχικού προϊόντος. Ο αιτών συζήτησε περαιτέρω λεπτομερώς τα υποστηρικτικά προκλινικά δεδομένα, περιγράφοντας τις μελέτες που υποβλήθηκαν (δύο μελέτες ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης με τη χρήση αρκετών οργανισμών, μια μελέτη λοίμωξης των μηρών σε ουδετεροπενικούς ποντικούς και μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους). Ο αιτών απεφάνθη ότι όλες οι μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Teicoplanin Hospira και ότι τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά του αρχικού προϊόντος. Η μελέτη λοίμωξης των μηρών σε ουδετεροπενικούς ποντικούς κρίθηκε ότι είναι αντιπροσωπευτική των εν τω βάθει εγκατεστημένων λοιμώξεων και παρέχει σύγκριση των χαρακτηριστικών διείσδυσης του Teicoplanin Hospira και του Targocid στους ιστούς. Συμπερασματικά, ανεξαρτήτως της νομικής βάσης, ο αιτών

πιστεύει ότι το προϊόν αναπτύσσεται σύμφωνα με όλες τις αρμόζουσες προδιαγραφές για την τεϊκοπλανίνη και ότι δεν είναι απαραίτητη καμία πρόσθετη μη κλινική μελέτη. Όλα τα επιμέρους συστατικά έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς, προσδιορίζονται άμεσα και δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι κάθε μεμονωμένο επιμέρους συστατικό του Teicoplanin Hospira έχει τα ίδια χαρακτηριστικά με το Targocid.

Η CHMP αξιολόγησε τις μελέτες και απεφάνθη ότι τα αποτελέσματα ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης μεταξύ του Teicoplanin Hospira και του αρχικού προϊόντος ήταν παρόμοια και ότι δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αντιβακτηριακή δραστηριότητα ή στην αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, επισημάνθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των συστατικών του φαρμάκου στους ιστούς δεν μετρήθηκαν και ότι ως προς την τοξικολογία δεν μπορεί να αποφανθεί εάν τα προϊόντα είναι συγκρίσιμα καθώς η ιστοπαθολογία διερευνήθηκε μόνο για το Teicoplanin Hospira. Η CHMP διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι η μελέτη που διενεργήθηκε από τον αιτούντα δεν καταδεικνύει βιοϊσοδυναμία μεταξύ του Teicoplanin Hospira και του Targocid και ότι οι μελέτες ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης στην περίπτωση της τεϊκοπλανίνης δεν είναι αρκετά ευαίσθητες για να ανιχνεύσουν διαφορές μεταξύ των δύο προϊόντων, καθώς η αντιβακτηριακή δραστηριότητα in vitro είναι ανεξάρτητη από τις διαφορές στη συστηματική έκθεση, ήτοι τη λιποφιλικότητα, την κατανομή στους ιστούς και την κάθαρση των επιμέρους συστατικών. Τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα δεν αντικαθιστούν τα συγκριτικά φαρμακοκινητικά δεδομένα της κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση των προϊόντων βάσει συνοπτικής αίτησης.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Συμπερασματικά, η CHMP επεσήμανε ότι παρά τη συμμόρφωση προς τη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, η ποιότητα του Teicoplanin Hospira είναι διαφορετική από αυτήν των επιμέρους συστατικών του πρωτότυπου προϊόντος καθώς το Teicoplanin Hospira δεν πληροί τις προδιαγραφές του αρχικού προϊόντος σε ό,τι αφορά τα μεμονωμένα γλυκοπεπτιδικά επιμέρους συστατικά. Λόγω των διαφορών στη συστηματική έκθεση μεταξύ του Teicoplanin Hospira και του Targocid και της μη μέτρησης της επίδρασης των διαφορών των επιμέρους συστατικών στις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς, η CHMP απεφάνθη ότι η βιοϊσοδυναμία δεν μπορεί να καταδειχθεί. Καθώς τα πρόσθετα μη κλινικά δεδομένα και τα βακτηριοκτόνα δεδομένα ορού που υποβλήθηκαν δεν είναι ικανοποιητικά για να καταδείξουν επαρκώς ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid, η CHMP διατήρησε την πρότερη γνώμη της ότι η παρούσα αίτηση για το εν λόγω προϊόν δεν μπορεί να εγκριθεί.

Εκτιμώντας ότι,

-το Teicoplanin Hospira δεν πληροί τις προδιαγραφές του αρχικού προϊόντος σε ό,τι αφορά τα μεμονωμένα γλυκοπεπτιδικά επιμέρους συστατικά και έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι βιοϊσοδύναμο με το αρχικό προϊόν

- τα πρόσθετα μη κλινικά δεδομένα και βακτηριοκτόνα δεδομένα ορού που υποβλήθηκαν δεν είναι ικανοποιητικά για να καταδείξουν επαρκώς ότι το Teicoplanin Hospira είναι γενόσημο προϊόν του Targocid

η CHMP εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Teicoplanin Hospira και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I).