

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS,
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y SOLICITANTES EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro de la UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (concentración)</u>
Austria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	200 mg/vial (66,7 mg/ml)
Austria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	400 mg/vial (133,4 mg/ml)
Alemania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	200 mg/vial
Alemania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	400 mg/vial
Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	200 mg/vial

<u>Estado miembro de la UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (concentración)</u>
Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	400 mg/vial
Italia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira	200 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	200 mg/vial
Italia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira	400 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	400 mg/vial
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	200 mg/vial
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	400 mg/vial
España		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	200 mg/vial

<u>Estado miembro de la UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (concentración)</u>
España		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa (inyección o perfusión) Vía intramuscular	400 mg/vial
Reino Unido		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa	200 mg/vial
Reino Unido		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Vía intravenosa	400 mg/vial

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE TEICOPLANINA HOSPIRA Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

En 2005, Hospira UK presentó las correspondientes solicitudes con arreglo al procedimiento descentralizado para Teicoplanina Hospira 200 mg y 400 mg polvo y disolvente para solución inyectable en el marco del artículo 28 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. El producto original, Targocid 400 mg, se registró en Alemania el 10 de marzo de 1992. El solicitante alegó que Teicoplanina Hospira era esencialmente similar a Targocid, aunque admitió la existencia de diferencias en el perfil glucopeptídico. Por consiguiente, el solicitante llevó a cabo una serie de estudios preclínicos y una revisión de la bibliografía publicada sobre la actividad biológica de los componentes individuales de la teicoplanina. Los resultados del estudio de fase I no consiguieron demostrar equivalencia farmacocinética en la exposición total al fármaco. La evaluación del AUC de la fracción libre tampoco demostró que existiera equivalencia. El solicitante llevó a cabo un estudio de bioequivalencia para obtener información adicional sobre la relación FC/FD, así como para demostrar las similitudes en la seguridad y la eficacia. Se consideró que Teicoplanina Hospira y Targocid son similares en cuanto al contenido total de principio activo, pero que difieren en los componentes TA-2, lo que dio lugar a importantes objeciones. Por consiguiente, el procedimiento se remitió al CHMP. La cuestión más importante planteada era que no se había demostrado que Teicoplanina Hospira fuera un genérico de Targocid. El CHMP aprobó una lista de preguntas que el solicitante debía responder.

Pregunta 1 – Las diferencias en la composición de los dos productos y las consiguientes diferencias en los valores de AUC no demuestran claramente que Teicoplanina Hospira y el producto de referencia Targocid sean esencialmente similares. Por tanto, se pide al solicitante que justifique plenamente si se precisan o no datos clínicos adicionales en forma de un estudio comparativo de seguridad y eficacia frente al producto original antes de poder conceder una autorización de comercialización para el medicamento.

Estudios clínicos de fase 1 sobre FC/FD

El solicitante reconoció que el AUC 0-t_{last} y el AUC 0-inf estaban por debajo de los valores aceptados, lo que indicaba que los dos preparados no tenían las mismas propiedades farmacocinéticas en cuanto a la exposición total al fármaco. Las semividas de los componentes TA2 están correlacionadas con su lipofilia, y como Teicoplanina Hospira tiene un menor contenido proporcional de componentes con una semivida más larga y una mayor proporción de componentes con una semivida más corta, la eliminación de la teicoplanina total es más rápida y el AUC resultante es menor. Se evaluó la unión a las proteínas y se demostró que la fracción libre de cada componente individual era básicamente igual en Targocid que en Teicoplanina Hospira, con lo que se confirmaba que los respectivos valores de unión a las proteínas de los componentes no variaban como consecuencia de las diferencias en la composición. Se acepta que la fracción del fármaco que se une a las proteínas no puede ejercer su efecto terapéutico y que, en el caso de los antimicrobianos, sólo la fracción libre puede combatir las infecciones. Por consiguiente, las relaciones FC/FD de los antimicrobianos se basan en la fracción libre. El solicitante examinó tanto el principio activo disponible (AUC de la fracción libre) como la proporción AUC/CIM de la teicoplanina total y de la fracción libre, y concluyó que Teicoplanina Hospira era al menos tan eficaz como Targocid. Se evaluó el efecto de la variabilidad farmacocinética en el resultado esperado (AUC/CIM) y, pese a las diferencias en la distribución de los componentes, los valores globales de AUC/CIM fueron similares con los dos productos. En opinión del solicitante, esto indica que el resultado terapéutico es esencialmente similar. El solicitante abordó la conformidad de Teicoplanina Hospira con las monografías y señaló que los controles más estrictos de los componentes individuales propuestos indicaban que el principio activo utilizado en Teicoplanina Hospira cumple los requisitos de las dos monografías y que los componentes individuales están mucho más controlados. La variabilidad observada en la proporción de los componentes individuales se debe a un producto de la fermentación, y ambos medicamentos presentan variabilidad en todos los componentes individuales, aunque cumplen sobradamente las especificaciones europeas y de la farmacopea japonesa. En este sentido, el solicitante concluyó que era poco probable que pequeñas variaciones en la composición de las fracciones activas afectasen a la seguridad y a la eficacia del medicamento *in vivo*.

Resultados de los estudios no clínicos

El solicitante llevó a cabo un exhaustivo programa de ensayos para caracterizar la actividad de Teicoplanina Hospira en comparación con la de Targocid frente a una serie de especies clínicamente relevantes y demostró que ambos productos eran esencialmente similares frente a todas las cepas y especies estudiadas. La mayoría de los valores de CIM fueron idénticos con los dos preparados y el 10,2% restante de los resultados no difirieron en más de una dilución doble. Una conclusión del estudio fue que la actividad biológica de Teicoplanina Hospira era equivalente a la de Targocid y, por tanto, se confirmaba que las pequeñas diferencias en la proporción de los componentes individuales de la teicoplanina no afectaban a la actividad biológica. El solicitante analizó también los datos de un estudio realizado con un modelo de infección de muslo en ratones neutropénicos y expuso que los resultados demostraban claramente que Teicoplanina Hospira y Targocid eran igual de eficaces para reducir el recuento bacteriano, con lo que se confirmaba que las diferencias en la proporción relativa de los componentes individuales no influían en la actividad biológica del producto.

Datos de seguridad obtenidos de estudios clínicos y de estudios no clínicos de toxicidad

El solicitante alegó que la pauta de administración de Teicoplanina Hospira es predecible y, por tanto, la toxicidad dependiente de la dosis no es motivo de preocupación en la práctica clínica habitual. En los casos de sobredosis accidental no se observaron acontecimientos adversos ni anomalías. Las sustancias relacionadas resultantes del proceso de fermentación están bien documentadas, y el solicitante llevó a cabo un programa de estudios de toxicidad para demostrar un perfil de seguridad semejante al del producto original. En conjunto, el número total de acontecimientos adversos observados fue similar con los dos tratamientos. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve y no se consideraron relacionados con la administración del medicamento. El solicitante concluyó que no se precisaban datos clínicos adicionales.

El CHMP consideraba que la similitud en la fracción libre del fármaco era importante y que, con respecto al AUC de la fracción libre, la suma de todos los componentes TA2 libres era un 13% mayor en Teicoplanina Hospira. Estas diferencias indican que Teicoplanina Hospira no es un genérico de Targocid y todavía no se sabe bien qué repercusión pueden tener para la seguridad del medicamento. El CHMP señaló que las especificaciones propuestas permitían un control mucho mayor de los componentes individuales que el logrado con el mero cumplimiento de las monografías, pero que esto no demostraba que Teicoplanina Hospira fuera un genérico de Targocid. El CHMP hizo referencia al estudio realizado en ratones neutropénicos que había demostrado la eficacia en la reducción de recuento bacteriano y la existencia de equivalencia biológica. En lo que respecta a la seguridad, los datos del estudio TEC062 no revelaron diferencias entre Teicoplanina Hospira y Targocid; sin embargo, la finalización prematura del estudio impidió extraer conclusiones en firme, aunque nada parecía indicar que los dos productos tuvieran un perfil de seguridad diferente. En conclusión, el CHMP consideró que la diferencia en la concentración de los componentes glucopeptídicos no permitía considerar que Teicoplanina Hospira fuera un genérico de Targocid, aunque su composición se ajustara a la monografía japonesa y al texto propuesto para la monografía de la Farmacopea Europea. El CHMP pidió al solicitante que explicara más detenidamente su afirmación de que Teicoplanina Hospira era un genérico de Targocid.

Pregunta 2 – Se pide al solicitante que justifique plenamente por qué el estudio de fase I presentado no debe considerarse un estudio fallido.

El solicitante respondió que el estudio de fase I (TEC062) presentado para justificar esta solicitud no debía considerarse un estudio fallido porque se había llevado a cabo de conformidad con las directrices pertinentes y porque en la inspección realizada no se había encontrado ningún hallazgo importante relacionado específicamente con la realización del estudio. El solicitante presentó además un documento informativo en el que se afirmaba que se habían evaluado otros criterios de valoración, como la farmacodinamia, la unión a las proteínas y el análisis de las propiedades FC y FD de los principales componentes individuales, pues se creía que sólo la fracción libre (teicoplanina no unida a proteínas) contribuía a la actividad farmacodinámica. Si bien en la directriz de la EMEA sobre bioequivalencia no se considera necesario realizar un estudio de bioequivalencia para los productos administrados por vía IV, este estudio aportó

información adicional útil. El estudio se suspendió de forma prematura por motivos de seguridad, pero aún así se evaluaron hasta donde fue posible los datos farmacocinéticos disponibles sobre la teicoplanina. Desde el punto de vista de las buenas prácticas clínicas y con los datos obtenidos que respaldan los datos de CMC y los datos de estudios no clínicos, no se puede considerar que el estudio TEC062 sea fallido. El CHMP consideró que, en lo que respecta a la farmacodinamia, se había demostrado que la actividad bactericida en suero era similar con Teicoplanina Hospira y Targocid, y que la fracción libre de los componentes individuales era semejante en ambos productos. Ahora bien, en su opinión, estos resultados no demostraban que Teicoplanina Hospira fuera un genérico de Targocid con respecto a su equivalencia global. Se consideró que la cuestión no quedaba resuelta y que tenía que analizarse más a fondo.

Pregunta 3 – *El solicitante debe exponer el fundamento científico del análisis a posteriori del AUC de la fracción libre, en lugar del AUC del fármaco total.*

El solicitante abordó los resultados de un análisis a posteriori del AUC de la fracción libre, en lugar del AUC del fármaco total. En concreto, examinó la cinética de la fracción no unida a proteínas de los componentes de la teicoplanina que contribuyen a su actividad (TA₂₁₋₅). Se determinó la farmacocinética de la teicoplanina total y de sus componentes individuales y los análisis de estos últimos confirmaron que la farmacocinética de los componentes TA₂ es idéntica en Teicoplanina Hospira que en Targocid. El solicitante consideró importante determinar el AUC de la fracción libre (calculada sumando los principales componentes activos del fármaco). El CHMP aceptó la respuesta del solicitante en el sentido de que, desde un punto de vista farmacodinámico, el AUC libre era el parámetro farmacocinético más importante.

Pregunta 4 – *El solicitante afirma que, en la práctica clínica, la dosis de teicoplanina se ajusta en función de la evolución clínica y las concentraciones séricas mínimas, especialmente en las infecciones graves. El solicitante deberá aportar datos (por ejemplo, documentos de orientación) que demuestren que el ajuste de la dosis en función de la evolución clínica es una práctica frecuente y generalmente aceptada.*

El solicitante declaró que debía considerarse obligatorio administrar dosis de carga apropiadas a todos los pacientes, con independencia de su función renal, para alcanzar concentraciones terapéuticamente relevantes desde el comienzo del período de tratamiento. Posteriormente, es importante vigilar los efectos terapéuticos del fármaco para garantizar que se está administrando una pauta posológica óptima; se recomienda vigilar la respuesta a la teicoplanina y ajustar la dosis para asegurarse de que alcanzan concentraciones mínimas de por lo menos 20 mg/l. Esta vigilancia se recomienda en varias directrices. El solicitante llegó a la conclusión de que muchas referencias recientes recomiendan ajustar la dosis de teicoplanina basándose en la vigilancia de las concentraciones sanguíneas y que las recomendaciones en el RCP propuesto constituyen una base sólida para el control de los pacientes que precisan teicoplanina. El CHMP aceptó la respuesta del solicitante, ya que consideró relevantes los documentos de orientación presentados para justificar la vigilancia de la teicoplanina.

Pregunta 5 – *El análisis a posteriori realizado por el solicitante en respuesta a los comentarios planteados por el Estado miembro afectado el día 145 se basaba en los cocientes C_{max}/CIM o AUC/CIM de los componentes individuales y su suma posterior. El solicitante deberá presentar un análisis basado en las concentraciones plasmáticas de la teicoplanina total.*

El solicitante consideró que los resultados farmacocinéticos de la teicoplanina total demostraban que la C_{max} y la T_{max} de Teicoplanina Hospira y Targocid eran esencialmente similares y que el IC del 90% para la C_{max} estaba dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Ahora bien, el AUC 0-t_{last} y el AUC 0-inf eran menores en el caso de Teicoplanina Hospira, lo que indicaba que no se había demostrado la equivalencia farmacocinética para la exposición al fármaco total (fracción unida y fracción libre). El solicitante consideró el cociente AUC/CIM de los cinco componentes por separado para determinar el valor de la fracción libre, ya que una gran parte de la teicoplanina se une a las proteínas y la actividad biológica del medicamento depende principalmente de la fracción libre. El solicitante creía que la suma de los cocientes calculados para los componentes individuales era esencialmente idéntica al valor correspondiente a la teicoplanina total. El CHMP examinó los datos del solicitante y se mostró de acuerdo con que la

fracción libre era la más importante para la actividad biológica y, por tanto, era el mejor parámetro para demostrar la equivalencia «farmacodinámica».

Pregunta 6 – *Los valores CIM utilizados en los cálculos de los componentes individuales no han sido aprobados por el EUCAST. En su lugar deberán utilizarse los valores establecidos por el EUCAST para la teicoplanina total.*

El solicitante afirmó que la potencia antimicrobiana del medicamento estaba determinada por la suma de sus componentes y que había quedado demostrada *in vitro* en los análisis de la CIM. Teicoplanina Hospira contiene una mezcla de componentes distinta a la del producto original; no obstante, el solicitante consideraba que no era razonable utilizar la CIM de la teicoplanina total para evaluar la repercusión de las diferencias en las proporciones de los componentes. Aunque no se disponga de CIM de los componentes aprobadas por el EUCAST para ningún antibacteriano, esto no debe constituir un argumento para descartar su uso. El CHMP se mostró de acuerdo con la respuesta del solicitante y consideró que la cuestión quedaba resuelta.

El CHMP reconoció que se habían demostrado la seguridad y la eficacia, así como la equivalencia general. Con todo, no se había establecido el grado exacto de actividad y era necesario determinarlo para proponer las recomendaciones de uso. Por consiguiente, el CHMP adoptó la siguiente lista de cuestiones pendientes que el solicitante debía responder: «Después de revisar y analizar las diferencias en la composición y las diferencias farmacocinéticas demostradas, el CHMP consideraba que no había quedado suficientemente demostrado que Teicoplanina Hospira fuera un genérico de Targocid. Teniendo en cuenta el fundamento jurídico de la solicitud, se observó una clara tendencia negativa en el CHMP. Por consiguiente, se pidió al solicitante que justificara más detenidamente que Teicoplanina Hospira era un genérico de Targocid, ya fuera por escrito o en alegaciones verbales, una vez visto el dictamen del CHMP». El solicitante decidió responder a la lista de cuestiones pendientes mediante alegaciones verbales. La empresa no presentó datos nuevos, sino que insistió en los argumentos expuestos previamente. El CHMP opinó que el cumplimiento de las especificaciones de la Farmacopea Europea no implicaba automáticamente que Teicoplanina Hospira fuera un genérico de Targocid y mantuvo que era crucial demostrar este extremo antes de poder conceder la autorización de comercialización.

Procedimiento de revisión de conformidad con el apartado 4 del artículo 32 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

El solicitante presentó una solicitud de revisión del dictamen del CHMP, en respuesta a los motivos que justificaban la decisión de que Teicoplanina Hospira no podía considerarse un genérico del producto original Targocid, y abordó uno por uno los tres motivos para la denegación de la concesión de las autorizaciones de comercialización.

Motivo 1: El solicitante no ha justificado suficientemente por qué no se cumplen las especificaciones del producto original.

El CHMP tuvo en cuenta la respuesta del solicitante y el resumen de recomendaciones recibido de las agencias nacionales. El solicitante recordó que los solicitantes de autorizaciones para productos genéricos no tenían acceso a las especificaciones de los productos originales y que, por consiguiente, intentó desarrollar un principio activo cuyos componentes estuvieran en una proporción parecida a la observada en Targocid. El solicitante consideraba que el producto obtenido cumplía los requisitos de la monografía de la teicoplanina publicada por el EDQM, pero declaró que sólo el titular de la autorización de comercialización del producto original había sido invitado a formular comentarios sobre esa monografía y que no se habían aceptado los remitidos por Hospira. El solicitante concluyó que, teniendo en cuenta los componentes de la teicoplanina y sus cantidades relativas, lipofilia y CIM, numerosos expertos creían que, en un contexto clínico, la teicoplanina debía considerarse en su totalidad, con independencia de las cantidades relativas de los componentes individuales, ya que las diferencias en las características farmacocinéticas eran mínimas.

El CHMP respondió que para que Teicoplanina Hospira pudiera considerarse un producto genérico, la diferencia en las proporciones de los componentes glucopeptídicos tenía que ser aceptable y que esta discrepancia no debía suponer ninguna diferencia en la seguridad o la eficacia. Ambos productos contienen los mismos componentes y, a pesar de las diferencias en sus proporciones, los dos cumplen lo establecido en la monografía de la Farmacopea Europea (Ph.Eur.). Ahora bien, aunque estas monografías garantizan una calidad aceptable, no demuestran que exista equivalencia terapéutica. Por consiguiente, tenía que demostrarse que las diferencias en la proporción de los componentes no suponían ninguna diferencia en la eficacia o la seguridad, y el CHMP consideraba que los datos clínicos y no clínicos y los ensayos de bioequivalencia presentados eran insuficientes para demostrarlo. El CHMP reconoció que las especificaciones del producto original eran confidenciales, pero que el análisis de lotes de dicho producto permitiría conocer la variabilidad en la proporción de sus componentes y el cumplimiento de las especificaciones dentro de este intervalo de variabilidad garantizaría la equivalencia. Puesto que los cocientes obtenidos con Teicoplanina Hospira quedan fuera de los límites, no se puede dar por supuesto que exista equivalencia basándose únicamente en los datos *in vitro*. Con respecto a la bibliografía publicada que establece que Teicoplanina debe tratarse atendiendo a su composición total y no a las cantidades relativas de sus componentes, el CHMP opinó que este extremo se habría considerado durante la preparación de la monografía de la Ph.Eur. Por último, los estudios de la CIM realizados *in vitro* por el solicitante carecen de sensibilidad suficiente para detectar diferencias entre los dos productos, ya que la actividad antibacteriana *in vitro* es independiente de la lipofilia, la distribución en los tejidos y la eliminación de los componentes.

Motivo 2: No se ha demostrado la bioequivalencia de los componentes individuales.

El solicitante no profundizó en los resultados de los estudios de bioequivalencia finalizados sólo en parte en los que se evaluaban el AUC y la C_{max}, ya que el CHMP consideraba que, debido a la naturaleza del medicamento, el AUC de la teicoplanina total no es apropiado para demostrar la bioequivalencia. El CHMP creía que el AUC de la fracción libre era el parámetro farmacocinético más importante y que el factor farmacodinámico que más influía en el resultado microbiológico y clínico era el cociente AUC/CIM, y el solicitante concluyó que el parámetro FC/FD más importante para valorar el resultado microbiológico y clínico era el cociente de AUC/CIM de la fracción libre. En consecuencia, el solicitante alegó que la suma del AUC/CIM de la fracción libre de los componentes individuales confirmaba que la actividad del producto genérico y del producto original era similar. El solicitante analizó las diferencias en la proporción de los componentes y afirmó que el mejor modo de evaluar la bioequivalencia o la similitud esencial de Teicoplanina Hospira consistía en comparar la suma del cociente AUC/CIM de la fracción libre de los componentes individuales. El cociente AUC/CIM de la fracción libre de la suma de los componentes TA2 de Teicoplanina Hospira se encontraba dentro del 2% del valor de Targocid y la totalidad de los estudios preclínicos de la CIM combinados con el estudio del muslo de ratón y los títulos bactericidas séricos idénticos corroboraron que la actividad microbiológica de los dos productos era idéntica y que, desde el punto de vista farmacodinámico, ambos productos se podían considerar equivalentes. Por consiguiente, el solicitante consideraba que Teicoplanina era un genérico de Targocid.

El CHMP examinó los datos que comparaban la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de Teicoplanina Hospira y del producto original. Los resultados indican que la fracción libre es similar en cada componente individual de la teicoplanina. Sin embargo, no se han establecido la validez ni la sensibilidad del AUC ni los parámetros FC/FD de la fracción libre en la evaluación de un producto genérico, y este planteamiento contraviene la directriz del CHMP sobre la investigación de la biodisponibilidad y la bioequivalencia. La naturaleza del principio activo y el proceso de fermentación empleado pueden dar lugar a diferencias en los componentes individuales que afecten a la lipofilia del medicamento y, por tanto, a su farmacocinética y, de hecho, los datos farmacocinéticos indican que no se ha podido demostrar bioequivalencia en cuanto al AUC. La actividad AUC/CIM semejante de la fracción libre no puede compensar las posibles diferencias farmacocinéticas ni el resultado del estudio de bioequivalencia. En el caso de los medicamentos genéricos, como esta formulación intravenosa de teicoplanina, debe demostrarse la bioequivalencia porque los datos clínicos de apoyo carece de sensibilidad suficiente para detectar diferencias entre las formulaciones. Por otra parte, el uso de valores CIM a partir de los datos publicados en 1984 no cuenta con ningún apoyo, y la correlación FC/FD con el resultado clínico y la probabilidad de

conseguir ciertos objetivos no es aceptable en el caso de los productos genéricos. El CHMP advirtió también que no se conocen los parámetros farmacocinéticos de los componentes individuales en niños y que las diferencias en la composición pueden dar lugar a diferencias farmacocinéticas más acusadas en los niños, ya que los datos publicados indican diferencias en las propiedades farmacocinéticas entre los adultos y los niños.

Motivo 3: Los datos adicionales de estudios no clínicos y de la actividad bactericida en suero presentados no se consideran suficientes para demostrar debidamente que Teicoplanina Hospira sea un genérico del producto original Targocid.

El solicitante consideró el fundamento jurídico de su solicitud y declaró que había sido aceptado como tal por el EMR y por todos los demás Estados miembros y que se cumplían los requisitos establecidos en él. Por consiguiente, no hacía falta un estudio de bioequivalencia, de conformidad con la *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Aparte de la diferencia en la proporción de los componentes TA2, no había ningún problema relacionado con el proceso de fabricación, sobre todo en lo referente a las impurezas. El solicitante definió acto seguido el principio activo haciendo referencia a la DCI y a las monografías de las farmacopeas, y concluyó que Teicoplanin Hospira cumplía todos los criterios necesarios para considerarlo un genérico del producto original. El solicitante explicó detalladamente los datos preclínicos presentados para justificar la solicitud y describió los estudios aportados (dos estudios de la CIM con distintos microorganismos, un modelo de infección de muslo en ratones neutropénicos y un estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratas). El solicitante concluyó que todos los estudios demostraban la eficacia y la seguridad de Teicoplanina Hospira y que los resultados eran similares a los obtenidos con el producto original. El estudio del modelo de infección de muslo en ratones se consideró representativo de las infecciones profundas y permitía comparar las características de penetración en los tejidos de Teicoplanina Hospira y Targocid. En conclusión, con independencia del fundamento jurídico, el solicitante afirmó que el producto se había desarrollado de conformidad con todas las especificaciones establecidas para la teicoplanina y que no era necesario realizar más estudios no clínicos. Todos los componentes están perfectamente caracterizados y son fácilmente identificables, y no cabe duda de que cada componente individual presenta las mismas características en Teicoplanina Hospira que en Targocid.

El CHMP evaluó los estudios y llegó a la conclusión de que los resultados de la CIM eran similares con Teicoplanina Hospira y con el producto original y de que no se observaban diferencias en la actividad antibacteriana ni en la eficacia. No obstante, recordó que no se habían medido las concentraciones tisulares de los componentes del medicamento y que, por tanto, no podía concluirse que los productos fueran equivalentes, ya que la histopatología se había investigado únicamente con Teicoplanina Hospira. El CHMP opinó además que el estudio realizado por el solicitante no había demostrado la bioequivalencia entre Teicoplanina Hospira y Targocid y que los estudios de la CIM carecían de sensibilidad suficiente para detectar diferencias entre los dos productos en el caso de la teicoplanina, ya que la actividad antibacteriana *in vitro* era independiente de la lipofilia, la distribución tisular y la eliminación de los componentes, es decir, de las diferencias en la exposición sistémica. Los resultados de los estudios realizados en animales no pueden sustituir los datos farmacocinéticos comparativos de un estudio clínico en la evaluación de productos genéricos.

MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN

En conclusión, el CHMP señaló que, a pesar de cumplir los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea, la calidad de Teicoplanina Hospira era diferente de la observada en los componentes del producto original, ya que no cumplía las especificaciones de éste en lo referente a los componentes glucopéptidos individuales. Debido a las diferencias en la exposición sistémica entre Teicoplanina Hospira y Targocid y dado que no se había determinado el efecto de las diferencias de los componentes individuales sobre las concentraciones tisulares del medicamento, el CHMP concluyó que no se podía demostrar la bioequivalencia. Puesto que los datos de estudios no clínicos y de actividad bactericida en suero presentados adicionalmente no eran suficientes para demostrar adecuadamente que Teicoplanina Hospira fuera un

genérico de Targocid, el CHMP se ratificó en su dictamen anterior de que no podía aprobarse la solicitud actual para la autorización del medicamento.

Considerando

- que Teicoplanina Hospira no cumple las especificaciones del producto original con respecto a los componentes glucopeptídicos individuales y que se ha demostrado que no es bioequivalente al producto original,

- que los datos de estudios no clínicos y de actividad bactericida en suero presentados adicionalmente no son suficientes para demostrar debidamente que Teicoplanina Hospira sea un genérico de Targocid,

el CHMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización para Teicoplanina Hospira y nombres asociados (véase Anexo I).