

## **I LISA**

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA  
MÜÜGILOA TAOTLEJATE LOETELU LIHKMESRIIKIDES**

| <b><u>ELI/EMP liikmesriik</u></b> | <b><u>Müügiloo hoidja</u></b> | <b><u>Müügiloo taotleja</u></b>                                                              | <b><u>Ravimi (väljamõeldud) nimetus</u></b>                                                                        | <b><u>Tugevus</u></b> | <b><u>Ravimvorm</u></b>                       | <b><u>Manustamisviis</u></b>                               | <b><u>Sisu (kontsentratsioon)</u></b> |
|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Austria                           |                               | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanin Hospira 200 mg<br>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | 200 mg                | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav)<br>Lihasesisene | 200 mg viaalis (66,7 mg/ml)           |
| Austria                           |                               | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanin Hospira 400 mg<br>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | 400 mg                | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav)<br>Lihasesisene | 400 mg viaalis (133,4 mg/ml)          |
| Saksamaa                          |                               | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg<br>Trockensubstanz                                                                | 200 mg                | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav)<br>Lihasesisene | 200 mg viaalis                        |
| Saksamaa                          |                               | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg<br>Trockensubstanz                                                                | 400 mg                | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav)<br>Lihasesisene | 400 mg viaalis                        |
| Iirimaa                           |                               | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanin 200 mg<br>Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion                                    | 200 mg                | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav)<br>Lihasesisene | 200 mg viaalis                        |
| Iirimaa                           |                               | Hospira UK Limited,                                                                          | Teicoplanin 400 mg                                                                                                 | 400 mg                | Süste- või                                    | Intravenoosne                                              | 400 mg viaalis                        |

| <u>ELi/EMP liikmesriik</u> | <u>Müügiloo hoidja</u> | <u>Müügiloo taotleja</u>                                                                     | <u>Ravimi (väljamõeldud) nimetus</u>                                                          | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u>                              | <u>Manustamisviis</u>                                   | <u>Sisu (kontsentratsioon)</u> |
|----------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                            |                        | Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik                     | Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion                                     |                | infusioonilahuse pulber ja lahusti            | (süstitav või infundeeritav) Lihasesisene               |                                |
| Itaalia                    |                        | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanina Hospira                                                                          | 200 mg         | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav) Lihasesisene | 200 mg viaalis                 |
| Itaalia                    |                        | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanina Hospira                                                                          | 400 mg         | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav) Lihasesisene | 400 mg viaalis                 |
| Portugal                   |                        | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanina Hospira 200 mg<br>Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão | 200 mg         | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav) Lihasesisene | 200 mg viaalis                 |
| Portugal                   |                        | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanina Hospira 400 mg<br>Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão | 400 mg         | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav) Lihasesisene | 400 mg viaalis                 |
| Hispaania                  |                        | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ühendkuningriik | Teicoplanina Hospira 200 mg<br>Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión   | 200 mg         | Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti | Intravenoosne (süstitav või infundeeritav) Lihasesisene | 200 mg viaalis                 |
| Hispaania                  |                        | Hospira UK Limited, Queensway, Royal                                                         | Teicoplanina Hospira 400 mg                                                                   | 400 mg         | Süste- või infusioonilahuse                   | Intravenoosne (süstitav või                             | 400 mg viaalis                 |

| <b><u>ELi/EMP</u></b><br><b><u>liikmesriik</u></b> | <b><u>Müügiloa</u></b><br><b><u>hoidja</u></b> | <b><u>Müügiloa taotleja</u></b>                                                                          | <b><u>Ravimi (väljamõeldud)</u></b><br><b><u>nimetus</u></b>                          | <b><u>Tugevus</u></b> | <b><u>Ravimvorm</u></b>                             | <b><u>Manustamisviis</u></b>   | <b><u>Sisu</u></b><br><b><u>(kontsentratsioon)</u></b> |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                    |                                                | Leamington Spa,<br>Warwickshire, CV31 3RW,<br>Ühendkuningriik                                            | Polvo y disolvente para<br>solución inyectable o para<br>perfusión                    |                       | pulber ja lahusti                                   | infundeeritav)<br>Lihasesisene |                                                        |
| Ühendkuningriik                                    |                                                | Hospira UK Limited,<br>Queensway, Royal<br>Leamington Spa,<br>Warwickshire, CV31 3RW,<br>Ühendkuningriik | Teicoplanin 200 mg<br>Powder and Solvent for<br>Solution for Injection or<br>Infusion | 200 mg                | Süste- või<br>infusioonilahuse<br>pulber ja lahusti | Intravenoosne                  | 200 mg viaalis                                         |
| Ühendkuningriik                                    |                                                | Hospira UK Limited,<br>Queensway, Royal<br>Leamington Spa,<br>Warwickshire, CV31 3RW,<br>Ühendkuningriik | Teicoplanin 400 mg<br>Powder and Solvent for<br>Solution for Injection or<br>Infusion | 400 mg                | Süste- või<br>infusioonilahuse<br>pulber ja lahusti | Intravenoosne                  | 400 mg viaalis                                         |

**II LISA**  
**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA KEELDUMISE PÕHJUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### TEICOPLANIN HOSPIRA JA SARNASTE NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

2005. aastal esitas Hospira UK muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 28 alusel taotlused Teicoplanin Hospira 200 mg ja 400 mg süstelahuse pulbri ja lahusti detsentraliseeritud menetluseks. Originaalravim Targocid 400 mg on alates 10. märtsist 1992 registreeritud Saksamaal. Müügiloo taotleja väitis, et geneerilised ravimid on oma olemuselt originaalravimiga Targocid sarnased, ent tunnistas, et glükopeptiidide profiil on erinev. Müügiloo taotleja korraldas seetõttu mitu eelkliinilist uuringut ja tegi ülevaate avaldatud kirjandusest teicoplanini üksikkomponentide bioloogilise aktiivsuse kohta. I faasi uuringu tulemused ei näidanud ravimi üldtoime korral farmakokineetilist ekvivalentsust. Ka ravimi vaba kõveraalse pindala määramine ei näidanud ekvivalentsust. Müügiloo taotleja teostas bioekvivalentsuse uuringu, et koguda ravimi farmakokineetika ja -dünaamika kohta rohkem andmeid ning näidata originaalravimiga sarnast ohutust ja tõhusust. Leiti, et Teicoplanin Hospira ja Targocidi toimeaine üldsisaldus on võrreldavad, kuid et nad erinevad TA2-komponentide koostise poolest, mis tekitab olulisi vastuväiteid. Seetõttu tehti esildis inimravimite komiteele menetlemiseks. Peamine arutletav küsimus oli suutmatus tõendada, et Teicoplanin Hospira on Targocidi geneeriline ravim. Inimravimite komitee esitas müügiloo taotlejale vastamiseks küsimuste loetelu.

**1. küsimus** – Erinevused kahe ravimi koostises ja sellest tulenevad erinevused kõveraalse pindala väärtustes ei näita piisavalt selgelt, et Teicoplanin Hospira ja võrdlusravim Targocid on olemuselt sarnased. Müügiloo taotlejal paluti seetõttu täielikult põhjendada, kas enne ravimile müügiloo andmist on vaja uue ravimi võrdleva ohutus- ja tõhususuuringu käigus koguda täiendavaid kliinilisi andmeid või mitte.

#### I faasi kliiniline farmakokineetika ja -dünaamika uuring

Müügiloo taotleja tunnistas, et  $AUC(0-t_{viimane})$  ja  $AUC(0-inf)$  väärtused jäid vastuvõetavast piirist allapoole, näidates, et kõnealused kaks valmistist ei olnud ravimi üldtoime poolest farmakokineetiliselt ekvivalentsed. TA2-komponentide poolväärtusajad korreleeruvad nende lipofiilsusega ja kuna Teicoplanin Hospira sisaldab väiksemas koguses pikema poolväärtusajaga ja suuremas koguses lühema poolväärtusajaga komponente, on kogu teicoplanini üldine eliminatsioon kiirem ja sellest tulenev kõveraalse pindala väiksem. Valkudega seondumise hindamine näitas, et iga komponendi seondumata osa suurus oli Targocidi ja Teicoplanin Hospira korral põhiosas sarnane, ja kinnitas, et üksikkomponentide valkudega seondumise määrad ei olnud komponentide erineva koostise korral muutunud. On teada, et seondunud ravim ei avalda ravitoimet ja mikroobivastaste ravimite korral ravib nakkust ainult vabalt ringlev ravim. Seega sõltub mikroobivastaste ravimite farmakokineetiline ja -dünaamiline suhe vabalt ringleva ravimi kontsentratsioonist. Müügiloo taotleja uuris nii kättesaadava toimeaine (vabalt ringleva ravimi kõveraalse pindala) kui ka kogu ravimi kontsentratsiooni ning vabalt ringleva ravimi kõveraalse pindala ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni suhet ( $AUC/MIC$ ) ning jõudis järeldusele, et Teicoplanin Hospira on vähemalt sama tõhus kui Targocid. Hinnati farmakokineetiliste omaduste muutlikkuse mõju oodatavale tulemusele ( $AUC/MIC$ ) ja isegi komponentide erineva jaotuse korral osutasid  $AUC(0-t_{viimane})$  ja  $AUC(0-inf)$  üldised väärtused kahe ravimi korral sarnaseks. Müügiloo taotleja väitel näitab see olemuselt sarnast ravitulemust. Müügiloo taotleja käsitles Teicoplanin Hospira vastavust monograafiatele, väites, et kavandatav rangem kontroll üksikkomponentide üle tähendab, et Teicoplanin Hospiras kasutatav toimeaine vastab mõlema monograafia nõuetele, ja et üksikkomponente kontrollitakse palju suuremal määral. Komponentide koostises täheldatud erinevused tulenevad fermentatsioonisaadusest ja erinevusi kõigi üksikkomponentide korral esines mõlema ravimi korral, jäädes sellegipoolest kindlalt Jaapani farmakopöa ja Euroopa spetsifikatsioonide raamesse. Selle põhjal jõudis müügiloo taotleja järeldusele, et väikesed erinevused toimeainet sisaldavate osade koostises ei mõjuta tõenäoliselt ravimi ohutust ja tõhusust *in vivo*.

#### Mittekliiniliste uuringute tulemused

Müügiloo taotleja rakendas Teicoplanin Hospira ja Targocidi toime võrdlemiseks ulatuslikku katseprogrammi, mis hõlmas mitut kliiniliselt olulist liiki ning tõendas kõigil tüvedel ja liikidel Teicoplanin Hospira ja Targocidi olulist sarnasust. Enamik  $MIC$  väärtustest olid kahe valmistise korral identsed ja

ülejäänud 10,2% tulemustest jäid ühe kahekordse lahjenduse piiresse. Uuringu põhjal järeldati, et Teicoplanin Hospira bioloogiline aktiivsus on ekvivalentne Targocidi omaga ja seega kinnitati, et väikesed erinevused teikoplaniini üksikute toimeainete koostises ei mõjuta ravimi bioloogilist aktiivsust. Müügiloa taotleja esitas ka neutropeenilise hiire reieinfektsiooni uuringu andmed, väites, et tulemused näitavad selgelt Teicoplanin Hospira ja Targocidi võrdväärset tõhusust bakterite arvu vähendamisel, mis kinnitab, et erinevused üksikkomponentide suhtelises sisalduses ei mõjuta ravimi bioloogilist aktiivsust.

#### Kliinilisest uuringust ja mittekliinilisest toksilisusuuringust saadud ohutusandmed

Müügiloa taotleja väitis, et teikoplaniini annustamisskeem on prognoositav, seega ei osutu annusest sõltuv toksilisus rutiinse kliinilise kasutuse korral probleemiks. Juhusliku üleannustamise korral kõrvaltoimeid ega kõrvalekaldeid ei täheldatud. Fermentatsiooniprotsessis tekkivad sarnased ained on põhjalikult dokumenteeritud, mistõttu teostas müügiloa taotleja originaalravimiga sarnaste ohutusomaduste tõendamiseks toksilisuse uuringute programmi. Üldiselt oli täheldatud kõrvaltoimete arv mõlema ravimi korral sarnane. Enamik täheldatud kõrvaltoimetest olid kerged ning neid ei seostatud ravimi manustamisega. Müügiloa taotleja järeldas, et täiendavaid kliinilisi andmeid ei ole vaja koguda.

Inimravimite komitee otsustas, et seondumata ravimiga seoses on sarnasus oluline ja et Teicoplanin Hospira korral on seondumata AUC korral kõigi seondumata TA2-komponentide summa 13% kõrgem. Need erinevused näitavad, et Teicoplanin Hospira ei ole Targocidi geneeriline ravim ja võimalik mõju ravimi ohutusele on endiselt selgusetu. Inimravimite komitee märkis, et väljapakutud spetsifikatsioonide kohaselt tuleb üksikkomponentide suhtes rakendada märkimisväärselt suuremat kontrolli kui siis, kui need oleks lihtsalt kooskõlas monograafiatega; kuid see ei tõenda, et Teicoplanin Hospira on Targocidi geneeriline ravim. Inimravimite komitee otsustas neutropeenilise hiire uuringule, kus näidati ravimi tõhusust bakterite arvu vähendamisel ja tõendati bioloogilist ekvivalentsust. Ohutuse osas ei näidanud uuringust TEC062 saadud andmed Teicoplanin Hospira ja Targocidi vahel erinevust, kuid uuringu enneaegse lõpetamise tõttu ei saa teha lõplikke järeldusi, hoolimata sellest, et miski ei viidanud kahe ravimi ohutusomaduste erinevusele. Kokkuvõttes jõudis inimravimite komitee järeldusele, et erinevus glükopeptiidi komponentide kontsentratsioonides takistab Teicoplanin Hospira tunnistamist Targocidi geneeriliseks ravimiks, hoolimata sellest, et koostis on kooskõlas Jaapani farmakopöa monograafia ja Euroopa farmakopöa monograafia eelnõuga. Inimravimite komitee palus müügiloa taotlejal üksikasjalikumalt põhjendada väidet, et Teicoplanin Hospira on Targocidi geneeriline ravim.

#### **2. küsimus** – Müügiloa taotlejal palutakse täielikult põhjendada, miks esitatud I faasi uuringut ei tohiks pidada ebaõnnestunud uuringuks.

Müügiloa taotleja vastas, et käesoleva taotluse toetuseks esitatud I faasi uuringut (TEC062) ei tohiks pidada ebaõnnestunud uuringuks, kuna see teostati asjakohaste suuniste kohaselt ja kontrolli käigus ei avastatud ühtegi olulist leidu, mis oleks uuringu teostamisega otseselt seotud. Müügiloa taotleja esitas ka teabedokumendi, milles väitis, et uuringus mõõdeti teisi tulemusnäitajaid, sealhulgas farmakodünaamikat ja valkudega seondumist, ning teostati põhikomponentide farmakokineetiline ja -dünaamiline analüüs, sest arvatakse, et farmakodünaamilise toimega on ainult vabalt ringlev ravim (valkudega mitteseotud teikoplaniin). Kuigi Euroopa Ravimiameti bioekvivalentsust käsitlevas juhendis sätestatakse, et intravenoossete ravimite korral ei ole bioekvivalentsusuuringut vaja, andis see uuring kasulikku lisateavet. Uuring lõpetati varases faasis ohutuskaalutlustel, kuid kättesaadavaid teikoplaniini farmakokineetilisi andmeid analüüsiti siiski sellises ulatuses, nagu andmed võimaldasid. Arvestades head kliinilist tava ja kogutud andmeid, mis toetavad keemiat, tootmist ja kontrolli ning mittekliinilisi andmeid, ei saa uuringut TEC062 lugeda ebaõnnestunud uuringuks. Inimravimite komitee otsustas, et farmakodünaamika näitas uuringus seerumi bakteritsiidse aktiivsuse korral Teicoplanin Hospira ja Targocidi sarnasust ja et iga komponendi vabalt ringleva ravimi osakaal oli mõlema ravimi korral sarnane. Arvestades aga üldist sarnasust, ei saa neid tulemusi lugeda tõenduseks sellest, et Teicoplanin Hospira on Targocidi geneeriline ravim. Leiti, et küsimus jäi lahtiseks ja vajab lisaanalüüsi.

#### **3. küsimus** – Müügiloa taotleja peab esitama teadusliku põhjenduse, miks teostati üldise AUC analüüsi asemel vabalt ringleva ravimi AUC post hoc analüüs.

Müügiloa taotleja käsitles üldise AUC analüüsi tulemuste asemel vabalt ringleva ravimi AUC *post hoc* analüüsi tulemusi. Täpsemalt uuriti teikoplaniini aktiivsust tagavate (TA<sub>2-5</sub>) valkudega mitteseondunud komponentide kineetikat. Teikoplaniini farmakokineetika määrati nii üldkompleksi kui ka üksikkomponentide lõikes ja komponentide analüüs kinnitas, et üksikute TA<sub>2</sub>-komponentide farmakokineetika on Teicoplanin Hospira ja Targocidi korral sama. Müügiloa taotleja peab oluliseks mõõta vabalt ringleva ravimi kõveraallust pindala (peamiste toimeainekomponentide summana). Inimravimite komitee kinnitas müügiloa taotleja vastust, et farmakodünaamilisest seisukohast on vabalt ringleva ravimi kõveraallune pindala kõige olulisem farmakokineetiline näitaja.

**4. küsimus** – Müügiloa taotleja väidab, et kliinilises praktikas kohandatakse teikoplaniini annust vastavalt haiguse kliinilisele kulule ja madalaimale kontsentratsioonile seerumis, eriti tõsiste nakkuste korral. Müügiloa taotleja peab esitama andmed (nt suunisdokumendid), mis tõendavad, et annuse kohandamine vastavalt kliinilisele kulule on üldtunnustatud ja laialt kasutatav meetod.

Müügiloa taotleja väitis, et sobivad teikoplaniini küllastusannused peavad olema kohustuslikud kõikidele patsientidele, sõltumata nende neerufunktsioonist, et saavutada varases ravistaadiumis terapeutiliselt olulised kontsentratsioonid. Seejärel muutub oluliseks ravimi terapeutiline jälgimine, et tagada annustamisskeemide optimeerimine, ning soovitatav on teikoplaniini taset jälgida ja annust kohandada nii, et tagada minimaalne ravimi tase, mis on vähemalt 20 mg/l. Jälgimist soovitatakse paljudes suunistes. Müügiloa taotleja järeldas, et teikoplaniini annuse kohandamist veresisalduse jälgimise põhjal soovitatakse mitmes hiljutises allikas ja et kavandatavas ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud suunistes sätestatakse kindel algannus teikoplaniiniravi vajavate patsientide raviks. Inimravimite komitee nõustus müügiloa taotleja vastusega, kuna esitatud suunisdokumendid, mis toetasid teikoplaniini jälgimist, loeti asjakohaseks.

**5. küsimus** – *Post hoc analüüs, mille müügiloa taotleja teostas vastusena asjaomase liikmesriigi 145. päeval esitatud kommentaaridele, põhines  $C_{max}/MIC$  ja  $AUC/MIC$  individuaalsel vahekorral, mis määrati iga komponendi jaoks eraldi ja seejärel summeeriti. Müügiloa taotleja peab esitama analüüsi, mis põhineb kogu (üld-) teikoplaniini plasmakontsentratsioonil.*

Müügiloa taotleja väitis, et kogu teikoplaniini farmakokineetilised tulemused näitasid, et Teicoplanin Hospira ja Targocidi  $C_{max}$  ja  $T_{max}$  olid olemuselt sarnased ja et  $C_{max}$ -i 90%-line usaldusvahemik jäi bioekvivalentsuse seisukohalt vastuvõetavatesse piiridesse.  $AUC(0-t_{viimane})$  ja  $AUC(0-inf)$  olid aga Teicoplanin Hospira korral madalamad, viidates sellele, et ravimi üldekspositsiooni (valkudega seondunud ja mitteseondunud osa) farmakokineetilist ekvivalentsust ei tõendatud. Kuna suurem osa teikoplaniinist seondub valkudega ja valmistise bioloogilise aktiivsuse tagab peamiselt ravimi vabalt ringlev osa, võttis müügiloa taotleja arvesse vabalt ringleva ravimi  $AUC/MIC$  vahekorra kõigi viie komponendi jaoks eraldi. Müügiloa taotleja on arvamisel, et iga komponendi jaoks eraldi määratud vahekordade summa on olemuselt sama, mis kogu teikoplaniini plasmakontsentratsioon. Inimravimite komitee tutvus müügiloa taotleja andmetega ja nõustus, et vabalt ringlev ravim on bioloogilise aktiivsuse korral olulisem ja seega parem näitaja farmakodünaamilise ekvivalentsuse tõendamiseks.

**6. küsimus** – *EUCAST ei ole iga komponendi korral arvutustes kasutatud MIC väärtusi heaks kiitnud. Nende asemel tuleks kasutada EUCASTi registreeritud väärtusi kogu (üld-) teikoplaniini kohta.*

Müügiloa taotleja väitis, et ravimi mikroobivastane tugevus on selle komponentide summa ja et *in vitro* antibakteriaalne tugevus tehakse kindlaks MIC testidega. Teicoplanin Hospira komponentide segu erineb originaalravimi omast; vaatamata sellele on müügiloa taotleja arvamisel, et komponentide erinevate osakaalude mõju hindamiseks ei ole mõistlik kasutada kogu teikoplaniini MIC väärtusi. Kuni mikroobivastase tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (EUCAST) ei ole ühegi mikroobivastase aine korral komponentide MIC väärtusi heaks kiitnud, ei ole alust nende kasutamisele vastuväiteid esitada. Inimravimite komitee nõustus müügiloa taotleja vastusega ja luges küsimuse lahendamaks.

Inimravimite komitee tunnistas, et ravimi ohutus ja tõhusus, samuti üldine ekvivalentsus olid tõendatud. Toime täpset taset, mis peab olema määratletud kasutamissoovituste esitamiseks, ei ole määratletud. Inimravimite komitee koostas seetõttu müügiloo taotlejale vastamiseks lahendamata küsimuste loetelu: „Pärast arutelu ning erineva koostise ja ilmnunud farmakokineetiliste erinevuste kaalumist jõudis inimravimite komitee arvamusele, et Teicoplanin Hospira geneerilisus Targocidi suhtes ei olnud piisavalt tõendatud. Võttes arvesse taotluse õiguslikku alust, täheldati inimravimite komitees selget negatiivset suundumust. Müügiloo taotlejal palutakse seetõttu inimravimite komitee arvamust silmas pidades üksikasjalikumalt põhjendada, et Teicoplanin Hospira on Targocidi geneeriline ravim, tehes seda kirjalikult ja/või andes suulisi selgitusi.” Müügiloo taotleja otsustas vastata lahendamata küsimustele suulise selgitusega. Ettevõtte ei esitanud uusi andmeid, vaid kordas üle varasemad väited. Inimravimite komitee oli seisukohal, et Euroopa farmakopöa nõuetele vastamine ei tähenda automaatselt, et Teicoplanin Hospira on Targocidi geneeriline ravim, ja oli endiselt seisukohal, et selle tõendamine on müügiloo väljaandmiseks ülioluline.

#### Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 32 lõike 4 kohane läbivaatamismenetlus

Müügiloo taotleja esitas taotluse inimravimite komitee arvamuse läbivaatamiseks, vastates põhjendustele, mille alusel otsustati, et Teicoplanin Hospira ei saa lugeda originaalravimi Targocidi geneeriliseks ravimiks, ja vastas ühekaupa kolmele müügiloo andmisest keeldumise põhjusele.

#### **1. põhjus: müügiloo taotleja ei põhjendanud piisavalt, miks geneeriline ravim ei vastanud originaalravimi spetsifikatsioonidele.**

Inimravimite komitee tutvus müügiloo taotleja vastusega ja riiklikelt ravimiametilt saadud nõuannete kokkuvõttega. Müügiloo taotleja väitis, et geneeriliste ravimite müügiloo taotlejatel puudub ligipääs originaalravimite spetsifikatsioonidele ning et seetõttu üritas ta välja töötada ravimit, mis sisaldab toimeaine komponente sellisel tasemel nagu Targocid. Müügiloo taotleja oli arvamusel, et väljatöötatud ravim vastab Euroopa ravimikvaliteedi direktoraadi avaldatud teikoplaniini monograafiale, kuid väitis, et monograafiat paluti kommenteerida ainult originaalravimi müügiloo hoidjal ja et Hospira esitatud kommentaare vastu ei võetud. Müügiloo taotleja jõudis järeldusele, et võttes arvesse teikoplaniini komponente ja nende suhtelisi koguseid, lipofiilsust ja MIC väärtusi, arvavad paljud eksperdid, et kliinilistes tingimustes tuleb teikoplaniini käsitada tervikuna, hoolimata komponentide suhtelistest tasemetest, kuna erinevused farmakokineetilistes näitajates on väikesed.

Inimravimite komitee märkis, et Teicoplanin Hospira geneeriliseks ravimiks tunnistamiseks peab erinevus glükopeptiidide komponentide kogustes olema vastuvõetav ja et see erinevus ei tohi põhjustada muutusi ohutuses ega/ja tõhususes. Mõlemad ravimid sisaldavad samu komponente ja vaatamata erinevustele komponentide vahelkordades vastavad mõlemad Euroopa farmakopöa monograafiale. Hoolimata sellest, et need monograafiad tagavad vastuvõetava kvaliteedi, ei tõenda need terapeutilist ekvivalentsust. Seetõttu tuleb näidata, et erinevused komponentide vahelkordades ei põhjusta muutusi ohutuses ega/ja tõhususes, ning inimravimite komitee on seisukohal, et esitatud kliinilised ja mittekliinilised andmed ning bioekvivalentsuse uuringud ei ole selle tõendamiseks piisavad. Inimravimite komitee tunnistas, et originaalravimi spetsifikatsioonid on konfidentsiaalsed, kuid et originaalravimi komponentide sisalduse erinevuse kohta saaks teavet originaalravimi partiide analüüsiga, ja et ekvivalentsus oleks tagatud, kui geneerilise ravimi omadused jääks selle varieerumise piiridesse. Kuna Teicoplanin Hospira korral täheldatud vahekorrad on väljaspool neid piire, ei saa ainult *in vitro* andmete põhjal järeldada, et ravimid on ekvivalentsed. Arvestades kättesaadavat kirjandust, milles järeldatakse, et Teicoplanini tuleb käsitada tervikuna hoolimata komponentide suhtelisest sisaldusest, jõudis inimravimite komitee järeldusele, et seda oleks Euroopa farmakopöa monograafia väljatöötamisel arvesse võetud. Lõpuks, müügiloo taotleja teostatud *in vitro* MIC uuringud ei ole piisavalt tundlikud kahe ravimi vaheliste erinevuste kindlakstegemiseks, kuna *in vitro* antibakteriaalne aktiivsus ei sõltu komponentide lipofiilsusest, jaotuvusest kudedes ega kliirensist.

#### **2. põhjus: bioekvivalentsust ei tõendatud kõigi komponentide korral eraldi.**

Müügiloa taotleja ei käsitlenud põhjalikumalt tulemusi, mis saadi lõpetamata bioekvivalentsusuuringust, kus hinnati AUC ja  $C_{\max}$  väärtusi, mida inimravimite komitee pidas oluliseks, kuna ravimi omaduste tõttu ei sobi bioekvivalentsuse tõendamiseks kogu ravimi (üld-) AUC. Et inimravimite komitee otsustas, et vabalt ringleva ravimi AUC on kõige olulisem farmakokineetiline näitaja ning mikrobioloogilise ja kliinilise tulemuse peamine farmakodünaamiline indikaator on AUC/MIC, jõudis müügiloa taotleja järeldusele, et kõige tähtsam farmakokineetiline ja -dünaamiline näitaja mikrobioloogilise ja kliinilise tulemuse hindamiseks on vabalt ringleva ravimi AUC/MIC. Vastavalt sellele väitis müügiloa taotleja, et vabalt ringlevate komponentide AUC/MIC väärtuste summa tõendab geneerilise ja originaalravimi võrreldavat aktiivsust. Müügiloa taotleja käsitles erinevusi komponentide tasemetes ja väitis, et Teicoplanini bioekvivalentsust või olemuslikku sarnasust on kõige parem hinnata vabalt ringlevate komponentide AUC/MIC väärtuste summade võrdlemise teel. Teicoplanin Hospira vabalt ringlevate TA2-komponentide AUC/MIC väärtuste summa jäi Targocidi vastava väärtuse suhtes 2 % piiresse ja eelkliinilised MIC uuringud koos hiire reie uuringuga ja identsed bakteriitsidsed seerumi tiitrid kinnitasid, et kahe ravimi mikrobioloogiline aktiivsus on sama ja et ravimid võib lugeda farmakodünaamiliselt ekvivalentseks. Seetõttu on müügiloa taotleja arvamusel, et Teicoplanin Hospira on Targocidi geneeriline ravim.

Inimravimite komitee tutvus Teicoplanin Hospira ja originaalravimi farmakokineetikat, farmakodünaamikat ja ohutust võrdlevate andmetega. Tulemused näitasid, et teikoplaniini kõik vabalt ringlevad komponendid olid sarnaste omadustega. Vabalt ringleva ravimi AUC väärtuse ning farmakokineetiliste ja -dünaamiliste näitajate kehtivust ja tundlikkust geneerilise ravimi hindamisel ei ole aga tõendatud ning see lähenemisviis on vastuolus inimravimite komitee biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimise suunisega. Kasutatud toimeaine ja fermentatsiooniprotsessi olemus võivad põhjustada erinevusi komponentides, muutes ravimi lipofiilsust ja sellega farmakokineetilisi omadusi, ning tõepoolest näitavad farmakokineetilised andmed, et AUC korral ei olnud võimalik bioekvivalentsust tõendada. Vabalt ringleva ravimi võrreldav AUC/MIC aktiivsus ei korva võimalikke farmakokineetilisi erinevusi ega bioekvivalentsuse uuringu tulemusi. Geneeriliste ravimite korral, nagu käesolev intravenoosne teikoplaniinivalmistis, tuleb tõendada bioekvivalentsust, sest esitatud kliinilised andmed ei ole ravimite erinevuste kindlakstegemiseks piisavalt tundlikud. Samuti ei toetata 1984. aastal avaldatud andmetest pärinevate MIC väärtuste kasutamist ning farmakokineetiliste ja -dünaamiliste näitajate korreleerimine kliiniliste tulemuste ja teatavate eesmärkide saavutamise tõenäosusega ei ole lihtsustatud korras müügiloa taotlemisel vastuvõetav. Inimravimite komitee märkis ka seda, et komponentide farmakokineetilised erinevused lastel on teadmata ja et koostise erinevused võivad lastel põhjustada suuremaid farmakokineetilisi muutusi, kuna kirjanduse andmetel on ravimi farmakokineetilised omadused lastel ja täiskasvanutel erinevad.

### **3. põhjus: lisaks ei loeta esitatud täiendavaid mittekliinilisi ja seerumi bakteriitsidsuse andmeid piisavaks, et asjakohasel viisil tõendada Teicoplanin Hospira geneerilisust originaalravimi Targocidi suhtes.**

Müügiloa taotleja käsitles oma taotluse õiguslikku alust, väites, et viiteliikmesriik ja kõik teised liikmesriigid kiitsid selle esitatud kujul heaks ja et nimetatud õigusliku aluse nõuded on täidetud. Seetõttu ei ole biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimise suunise (CPMP/EWP/QWP/1401/98) kohaselt bioekvivalentsuse uuringu tegemine vajalik. Kasutatavas tootmisprotsessis ei esine eriti seoses lisanditega muid probleeme kui erinevused TA2-komponentide sisalduses. Müügiloa taotleja määratles seejärel toimeaine, viidates rahvusvahelisele mittekaubanduslikule nimetusele ja farmakopöa monograafiatele, järeldades, et Teicoplanin Hospira vastab kõigile vajalikele kriteeriumitele, et lugeda see originaalravimi geneeriliseks ravimiks. Seejärel käsitles müügiloa taotleja üksikasjalikult täiendavaid eelkliinilisi andmeid, kirjeldades esitatud uuringuid (kahte MIC uuringut, kus kasutati eri organisme, neutropeenilise hiire reie infektsiooni mudelit ja korduva annusega toksilisuse uuringut rottidel). Müügiloa taotleja järeldas, et kõik uuringud tõendavad Teicoplanin Hospira tõhusust ja ohutust, ning et tulemused olid sarnased originaalravimiga saadud andmetele. Hiire reie infektsiooni mudelit loeti sügavate infektsioonide iseloomulikuks näiteks, mis võimaldab võrrelda Teicoplanin Hospira ja Targocidi koe läbimise omadusi. Kokkuvõttes arvab müügiloa taotleja, et sõltumata õiguslikust alusest on ravim välja töötatud kooskõlas kõigi asjakohaste teikoplaniini spetsifikatsioonidega ja et täiendavaid mittekliinilisi uuringuid ei ole vaja teha. Kõiki komponente on põhjalikult iseloomustatud, need on lihtsalt tuvastatavad ning ei ole mingeid

kahtlusi, et kõigil Teicoplanin Hospira üksikkomponentidel on samasugused omadused kui Targocidi komponentidel.

Inimravimite komitee hindas uuringuid ja järeldas, et MIC väärtused olid Teicoplanin Hospira ja originaalravimi korral sarnased ning et antibakteriaalses toimes ega tõhususes erinevusi ei täheldatud. Siiski märgiti, et ravimi komponentide kontsentratsiooni kudedes ei mõõdetud ning et toksikoloogilisest seisukohast ei saa otsustada, kas ravimid on võrreldavad, kuna histopatoloogiline uuring teostati ainult Teicoplanin Hospira korral. Samuti jõudis inimravimite komitee järeldusele, et müügiloa taotleja teostatud uuring ei tõendanud Teicoplanin Hospira ja Targocidi bioekvivalentsust ning et teikoplaniini korral ei ole MIC uuringud piisavalt tundlikud kahe ravimi erinevuste kindlakstegemiseks, kuna *in vitro* antibakteriaalne toime ei sõltu komponentide lipofiilsusest, jaotuvusest kudedes ega kliirensist, st süsteemse ekspositsiooni erinevustest. Lihtsustatud korras müügiloa taotlemisel ei saa kliiniliste uuringute farmakokineetilisi võrdlusandmeid asendada loomkatsete tulemustega.

## **KEELDUMISE PÕHJUSED**

Kokkuvõtteks märkis inimravimite komitee, et vaatamata sellele, et ravim vastab Euroopa farmakopöa monograafiale, erineb Teicoplanin Hospira kvaliteet originaalravimi üksikkomponentide omast, kuna Teicoplanin Hospira ei vasta glükopeptiidide üksikkomponentidega seoses originaalravimi spetsifikatsioonidele. Et Teicoplanin Hospira ja Targocidi süsteemne ekspositsioon on erinev ja komponentide erinevuste mõju ravimi kontsentratsioonile kudedes ei mõõdetud, otsustas inimravimite komitee, et bioekvivalentsust ei tõendatud. Kuna esitatud täiendavatest mittekliinilistest ja seerumi bakteriitsuse andmetest ei piisa, et asjakohasel viisil tõendada Teicoplanin Hospira geneerilisust originaalravim Targocidi suhtes, jäi inimravimite komitee seisukohale, et käesolevat taotlust kõnealuse ravimi kohta ei saa heaks kiita.

Võttes arvesse,

- et Teicoplanin Hospira ei vasta glükopeptiidide üksikkomponentidega seoses originaalravimi spetsifikatsioonidele ega ole osutunud originaalravimiga bioekvivalentseks,
- et esitatud täiendavatest mittekliinilistest ja seerumi bakteriitsuse andmetest ei piisa, et asjakohasel viisil tõendada Teicoplanin Hospira geneerilisust originaalravim Targocidi suhtes,

soovitas inimravimite komitee Teicoplanin Hospirale ja sarnastele nimetustele (vt I lisa) müügiloa andmisest keelduda.