

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTELUVAN HAKIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Hakija	(Kauppanimi)	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Sisältö (pitoisuus)
Itävalta		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Injektio- /infuusiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	200 mg/injektiopullo (66,7 mg/ml)
Itävalta		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Injektio- /infuusiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	400 mg/injektiopullo (133,4 mg/ml)
Saksa		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Injektio- /infuusiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) ihakseen	200 mg/injektiopullo
Saksa		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Injektio- /infuusiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	400 mg/injektiopullo
Irlanti		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Injektio- /infuusiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	200 mg/injektiopullo
Irlanti		Hospira UK Limited,	Teicoplanin 400 mg	400 mg	Injektio-	Laskimoon	400

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppanimi)</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Sisältö</u> <u>(pitoisuus)</u>
		Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion		/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	(injektio tai infuusio) lihakseen	mg/injektiopullo
Italia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanina Hospira	200 mg	Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	200 mg/injektiopullo
Italia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanina Hospira	400 mg	Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	400 mg/injektiopullo
Portugali		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	200 mg/injektiopullo
Portugali		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	400 mg/injektiopullo
Espanja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon (injektio tai infuusio) lihakseen	200 mg/injektiopullo
Espanja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal	Teicoplanina Hospira 400 mg	400 mg	Injektio-/infuusiokuiva-	Laskimoon (injektio tai	400 mg/injektiopullo

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppanimi)</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Sisältö</u> <u>(pitoisuus)</u>
		Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión		aine ja liuotin, liuosta varten	infuusio) lihakseen	
Yhdistynyt kuningaskunta		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Injektio- /infuusiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon	200 mg/injektiopullo
Yhdistynyt kuningaskunta		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Yhdistynyt kuningaskunta	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Injektio- /infuusiokuiva- aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimoon	400 mg/injektiopullo

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYYN- TILUVAN EPÄÄMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ TEICOPLANIN HOSPIRA JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Hospira UK toimitti vuonna 2005 Teicoplanin Hospira -lääkevalmistetta (200 mg tai 400 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten) koskevat hakemukset hajautettua menettelyä varten muutetun direktiivin 2001/83/EY 28 artiklan mukaisesti. Alkuperäinen tuote, Targocid 400 mg, on rekisteröity Saksassa 10. maaliskuuta 1992. Hakijan mukaan Targocid ja tuote, jota varten myyntilupaa haettiin, ovat olennaisilta osin samanlaiset, joskin hakija myönsi, että glykopeptidien profiilissa on eroavuuksia. Tämän vuoksi hakija teki sarjan prekliinisiä tutkimuksia sekä tarkasteli teikoplaniinin yksittäisten ainesosien biologista aktiivisuutta käsittelevää tutkimuskirjallisuutta. Vaiheen I tutkimuksen tulosten perusteella ei pystytty osoittamaan farmakokineettistä vastaavuutta kokonaisaltistuksessa. Myöskään sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvon osalta vastaavuutta ei pystytty osoittamaan. Hakija teki biologista samanarvoisuutta käsittelevän tutkimuksen tarjotakseen lisää tietoa lääkevalmisteiden farmakokinetiikasta ja farmakodynamiikasta ja osoittaakseen, että ne ovat yhtä turvallisia ja tehokkaita. Teicoplanin Hospiran ja Targocidin katsottiin olevan toisiinsa verrattavia lääkeaineen vaikuttavan kokonaispitoisuuden osalta mutta eroavan toisistaan TA-2-ainesosien koostumuksen osalta, mistä seurasi paljon huomautettavaa. Asia siirrettiin sen vuoksi lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi. Pääasiallinen ongelma oli se, ettei pystytty osoittamaan Teicoplanin Hospiran olevan Targocidin rinnakkaisvalmiste. Lääkevalmistekomitea laati hakijalle luettelon kysymyksistä, joihin tämän tuli vastata.

Kysymys 1 – Näiden kahden lääkevalmisteen koostumuksessa olevat erot ja niistä aiheutuvat erot AUC-arvoissa eivät osoita selvästi, että Teicoplanin Hospira ja alkuperäisvalmiste Targocid olisivat olennaisilta osiltaan samanlaisia. Sen vuoksi hakijaa pyydetään toimittamaan täydelliset perustelut sille, tarvitaanko lisää kliinistä tietoa vai ei. Mikäli tarvitaan, alkuperäisen valmisteen kanssa on tehtävä vertaileva turvallisuus- ja tehokkuustutkimus ennen myyntiluvan antamista tuotteelle.

Vaihe 1 Kliininen farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

Hakija myönsi, että AUC 0-tlast- ja AUC 0-inf -arvot olivat sallitun vaihteluvälin alapuolella, mikä viittaa siihen, että nämä kaksi valmistetta eivät ole farmakokineettisesti samanarvoisia kokonaisaltistuksen osalta. TA2-ainesosien puoliintumisajat korreloivat niiden lipofiilisyyden kanssa, ja koska Teicoplanin Hospirassa puoliintumisajaltaan pitempien ainesosien suhteellinen osuus on pienempi ja puoliintumisajaltaan lyhyempien osuus suurempi, teikoplaniinin kokonaiseliminaatio on nopeampi, mistä taas seuraa, että AUC-arvo on matalampi. Proteiineihin sitoutumisen arvioinnissa osoittautui, että jokaisen ainesosan sitoutumaton fraktio oli olennaisilta osiltaan samanlaista Targocidissa ja Teicoplanin Hospirassa. Tämän perusteella voitiin vahvistaa, että kunkin ainesosan proteiiniin sitoutumisen arvot eivät vaihdelleet eri ainesosia sisältävän koostumuksen mukaan. Siitä, että sitoutunut lääkeaine ei pysty vaikuttamaan hoitavasti ja että mikrobilääkkeiden osalta vain sitoutumaton lääkeaine hoitaa infektioita, vallitsee yksimielisyys. Tämän vuoksi mikrobilääkkeiden farmakokineettiset ja -dynaamiset suhteet perustuvat sitoutumattomaan lääkeaineeseen. Hakija tutki sekä sitoutumatonta vaikuttavaa lääkeainetta (sitoutumattoman lääkeaineen AUC) että kokonaislääkeainepitoisuuden ja sitoutumattoman lääkeaineen AUC/MIC-arvoja. Näiden tutkimusten perusteella Teicoplanin Hospira on hakijan mukaan vähintään yhtä tehokas kuin Targocid. Farmakokineettisen vaihtelun vaikutusta odotettuun tulokseen (AUC/MIC) arvioitaessa havaittiin, että vaikka ainesosien jakautumisessa oli eroja, näiden kahden tuotteen AUC/MIC-kokonaisarvot ovat samanlaiset. Hakijan mukaan tämä viittaa siihen, että hoidollinen tulos on olennaisilta osin samanlainen. Hakija tarkasteli Teicoplanin Hospiran yhteensopivuutta monografioihin ja totesi, että ehdotuksen mukainen yksittäisten ainesosien tiukempi valvonta tarkoittaa, että Teicoplanin Hospirassa käytetty vaikuttava farmaseuttinen ainesosa täyttää kummankin monografian vaatimukset ja että yksittäisiä ainesosia valvotaan huomattavasti laajemmin. Ainesosien koostumuksessa havaittu vaihtelu on ominaista fermentaatiotuotteelle. Molemmissa tuotteissa vaihtelua esiintyy kaikissa yksittäisissä ainesosissa, vaikkakin se pysyy hyvin JP:n (Japanese Pharmacopeia) ja eurooppalaisten määritysten sallituissa rajoissa. Tällä perusteella hakija katsoi, että pienet vaihtelut aktiivisten fraktioiden koostumuksessa eivät todennäköisesti vaikuta lääkevalmisteen turvallisuuteen ja tehokkuuteen *in vivo*.

Ei-kliiniset tutkimustulokset

Hakija teki laajamittaisen testisarjan, jonka tavoitteena oli määrittää Teicoplanin Hospiran vaikutusta Targocidiin verrattuna useisiin kliinisesti merkittäviin bakteerilajeihin. Testit osoittivat, että Teicoplan Hospira ja Targocid vaikuttivat olennaisilta osin samalla tavalla kaikkiin eri bakteerikantoihin ja -lajeihin. Näiden kahden valmisteen useimmat MIC-arvot olivat yhtäläiset, ja loput 10,2 prosenttia tuloksista pysyivät yhden kaksinkertaisen laimennuksen rajoissa. Tutkimuksen johtopäätös oli, että Teicoplanin Hospiran biologinen aktiivisuus on samanlaista kuin Targocidin. Tämän perusteella pidettiin osoitettuna, että vähäiset erot teikoplaniinin yksittäisten vaikuttavien ainesosien koostumuksessa eivät vaikuta biologiseen aktiivisuuteen. Hakija esitteli myös tutkimusta, jonka kohteena oli hiiren neutropeeninen reisi-infektio. Hakijan mukaan tutkimustulokset osoittavat selvästi, että Teicoplanin Hospira ja Targocid olivat yhtä tehokkaita bakteerimäärän vähentämisessä, mikä vahvistaa sen, että erot yksittäisten ainesosien suhteellisessa koostumuksessa eivät vaikuta tuotteen biologiseen aktiivisuuteen.

Kliinisestä tutkimuksesta ja ei-kliinisestä toksisuustutkimuksesta saadut turvallisuustiedot

Hakija totesi, että teikoplaniinin annostelu on ennustettavissa, joten annoksen mukaan määräytyvä toksisuus ei ole huolenaihe tavanomaisessa kliinisessä käytössä. Satunnaisesta yliannostuksesta ei seurannut haittavaikutuksia tai muuta epätavallista. Fermentaatioprosessista peräisin olevat ainesosat on dokumentoitu hyvin, ja hakija teki myös toksisuustutkimuksen osoittaakseen, että lääkevalmisteen turvallisuusprofiili on samanlainen kuin alkuperäisvalmisteen. Kokonaisuudessaan havaittujen haittavaikutusten määrät olivat yhtäläiset molempien lääkevalmisteiden osalta. Suurin osa havaituista haittavaikutuksista oli lieviä, eikä niiden katsottu liittyvän lääkevalmisteen annostukseen. Hakijan johtopäätös oli, että lisää kliinisiä tietoja ei tarvita.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että samankaltaisuus sitoutumattoman lääkeaineen osalta on tärkeää ja että Teicoplanin Hospirassa sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvon osalta kaikkien sitoutumattomien TA2-ainesosien summa on 13 prosenttia suurempi. Nämä erot viittaavat siihen, ettei Teicoplanin Hospira ole Targocidin rinnakkaisvalmiste eikä mahdollista vaikutusta lääkevalmisteen turvallisuuteen edelleenkaan tunneta. Lääkevalmistekomitea totesi, että ehdotettujen määritysten johdosta yksittäisiä ainesosia valvotaan huomattavasti laajemmin kuin jos niiden osalta noudatettaisiin pelkästään monografioita. Tämä ei kuitenkaan tee Teicoplanin Hospirasta Targocidin rinnakkaisvalmistetta. Lääkevalmistekomitea merkitsi tiedoksi neutropeenian hiiritutkimuksen, joka osoitti lääkevalmisteen tehokkuuden bakteerimäärän vähentämisessä ja biologisen samanarvoisuuden. Turvallisuuden osalta TEC062-tutkimuksesta saadut tiedot eivät osoittaneet eroja Teicoplanin Hospiran ja Targocidin välillä. Koska tutkimus kuitenkin oli päätetty ennenaikaisesti, varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, vaikka viitteitä näiden kahden tuotteen erilaisista turvallisuusprofiileista ei ollut. Lääkevalmistekomitea katsoo, että koska glykopeptidiaineesosien pitoisuuksissa on eroja, Teicoplanin Hospiraa ei voida pitää Targocidin rinnakkaisvalmisteena siitä huolimatta, että koostumus noudattaa JP-monografian sekä Ph. Eur. -monografialuonnoksen määrittämiä. Lääkevalmistekomitea kehotti hakijaa toimittamaan lisäperusteita väitteelleen, jonka mukaan Teicoplanin Hospira on Targocidin rinnakkaisvalmiste.

Kysymys 2 – Hakijaa pyydetään toimittamaan täydelliset perustelut sille, miksi tehtyä vaiheen I tutkimusta ei tulisi pitää epäonnistuneena tutkimuksena.

Hakija vastasi, että vaiheen I tutkimuksesta (TEC062) saatiin tukea tälle hakemukselle. Sitä ei tule pitää epäonnistuneena tutkimuksena, koska se tehtiin asianmukaisia ohjeistuksia noudattaen ja koska tarkastuksessa ei havaittu merkittäviä puutteita, jotka olisivat liittyneet nimenomaan tutkimuksen suorittamistapaan. Hakija toimitti myös tiedotteen, jossa todettiin, että tutkimuksessa tarkasteltiin myös muita päätetapahtumia, kuten farmakodynamiikkaa ja proteiineihin sitoutumista, sekä analysoitiin tärkeimpien ainesosien farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa, koska oletettavasti vain sitoutumattomalla lääkeaineella (proteiineihin sitoutumaton teikoplaniini) on merkitystä farmakodynaamisen vaikutuksen kannalta. Vaikka EMEAn biologista samanarvoisuutta koskeissa ohjeissa biologisen samanarvoisuuden tutkimista ei edellytetä laskimoon annettavilta lääkevalmisteilta, tämä tutkimus antoi kuitenkin hyödyllistä lisätietoa. Tutkimus päätettiin ennenaikaisesti turvallisuussyistä, mutta käytettävissä olevia tietoja

teikoplaniinin farmakokinetiikasta arvioitiin kuitenkin siinä määrin kuin se oli niiden perusteella mahdollista. GCP-ohjeiden sekä saatujen, CMC-tietoja ja ei-kliinisiä tietoja tukevien tutkimustietojen perusteella TEC062-tutkimusta ei voida pitää epäonnistuneena. Farmakodynamiikan osalta lääkevalmistekomitea katsoo tutkimuksen osoittaneen, että seerumin bakterisidinen aktiviteetti oli samanlaista sekä Teicoplanin Hospirassa että Targocidissa ja että sitoutumattoman lääkeaineen osuus jokaisen ainesosan kannalta oli sama näissä kahdessa tuotteessa. Näiden tulosten ei kuitenkaan voida katsoa osoittavan, että Teicoplanin Hospira on Targocidin rinnakkaisvalmiste yleisen samankaltaisuuden osalta. Ongelman katsottiin olevan edelleen ratkaisematta, joten lisää tietoa tarvitaan.

Kysymys 3 – *Hakijan on pohdittava tieteellisiä perusteluja sille, miksi post hoc -analyysi tehtiin sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvosta kokonais-AUC-arvon sijaan.*

Hakija tarkasteli tuloksia post hoc -analyysistä, joka oli tehty sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvosta kokonais-AUC-arvon sijaan. Analyysissä tutkittiin proteiiniin sitoutumatonta kinetiikkaa erityisesti niissä teikoplaniinin ainesosissa (TA₂₁₋₅), jotka vaikuttavat sen toimintaan. Teikoplaniinin farmakokinetiikka on määritetty sekä koko lääkevalmisteen että yksittäisten ainesosien suhteen. Ainesosien analyysit vahvistivat sen, että yksittäisten TA₂-ainesosien farmakokinetiikka on sama sekä Teicoplanin Hospirassa että Targocidissa. Hakijan mukaan sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvon mittaaminen on merkityksellistä (lääkevalmisteen tärkeimpien vaikuttavien ainesosien summana). Lääkevalmistekomitea hyväksyi hakijan vastauksen, koska farmakodynaamiselta kannalta sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvo on kaikkein tärkein farmakokineettinen parametri.

Kysymys 4 – *Hakija toteaa, että kliinisessä käytännössä teikoplaniinin annostusta mukautetaan kliinisen tilanteen ja seerumin vähimmäispitoisuuksien mukaan etenkin vaikeiden infektioiden hoidossa. Hakijan on toimitettava tietoja (esimerkiksi ohjeistusasiakirjoja), jotka osoittavat, että annoksen mukauttaminen kliinisen tilan mukaan on yleisesti hyväksyttyä ja että niin toimitaan käytännössä.*

Hakijan mukaan on välttämätöntä, että kaikille potilaille annetaan riittävä aloitusannos teikoplaniinia näiden munuaistoiminnoista riippumatta, jotta hoidollisesti riittävät pitoisuudet saavutetaan jo hoitojakson varhaisessa vaiheessa. Lääkehoidon seuranta on tärkeää sen varmistamiseksi, että annostus on optimaalinen. Teikoplaniinin käytön seurantaa ja annostuksen mukauttamista suositellaan vähimmäispitoisuuden (vähintään 20 mg litrassa) varmistamiseksi. Seurannan tueksi tarjolla on useita ohjeistuksia. Hakija totesi, että monet viimeaikaiset tiedot suosittelivat teikoplaniinin annostuksen mukauttamista veriarvojen seurannan perusteella ja että ehdotetussa valmisteyhteenvedossa oleva ohjeistus antaa vankan perustan teikoplaniinia tarvitsevien potilaiden hoitoa varten. Lääkevalmistekomitea hyväksyi hakijan vastauksen, koska mukana toimitettuja asiakirjoja, jotka tukivat teikoplaniinin käytön seurantaa, pidettiin asianmukaisina.

Kysymys 5 – *Vastauksena asiaan osallisen jäsenvaltion tekemiin 145. päivän huomautuksiin hakija teki post hoc -analyysin, joka perustui yksittäisiin C_{max}/MIC- tai AUC/MIC-arvoihin. Arvot määritettiin jokaisen ainesosan osalta erikseen ja laskettiin lopuksi yhteen. Hakijan on toimitettava analyysi, joka perustuu teikoplaniinin kokonaispitoisuuteen plasmassa.*

Hakija katsoi, että teikoplaniinin kokonaispitoisuuden farmakokineettiset tulokset osoittivat, että Teicoplanin Hospiran ja Targocidin C_{max}- ja T_{max}-arvot olivat olennaisilta osin samankaltaiset, ja että 90 prosentin luottamusväli C_{max}-arvolle oli biologisen samanarvoisuuden hyväksymisrajan sisällä. Teicoplanin Hospiran AUC_{0-tlast}- ja AUC_{0-inf}-arvot olivat kuitenkin pienemmät, mikä viittaa siihen, että farmakokineettistä samanarvoisuutta ei voitu osoittaa kokonaisaltistuksen (sitoutunut ja sitoutumaton lääkeaine) osalta. Hakija tarkasteli AUC/MIC-arvoja kaikkien viiden ainesosan osalta yksittäin ja sitoutumattomassa lääkeaineessa, koska teikoplaniini sitoutuu proteiineihin voimakkaasti. Valmisteen biologinen aktiivisuus on pääosin sitoutumattoman lääkeaineen ansiota. Hakija uskoo, että kunkin ainesosan osalta erikseen määritettyjen arvojen summa on olennaisilta osin sama kuin teikoplaniinin kokonaispitoisuus. Lääkevalmistekomitea tutki hakijan toimittamia tietoja ja oli yhtä mieltä siitä, että sitoutumaton lääkeaine on

tärkeämpi biologisen aktiivisuuden kannalta ja siis parempi parametri farmakodynaamisen samanarvoisuuden osoittamiseen.

Kysymys 6 – *EUCAST ei ole hyväksynyt kunkin ainesosan laskemisessa käytettyjä MIC-arvoja. Niiden sijaan on käytettävä EUCASTin ilmoittamia arvoja teikoplaniinin kokonaispitoisuuden osalta.*

Hakija totesi, että lääkevalmisteen antimikrobinen teho on yhtä kuin sen ainesosien summa ja että *in vitro* - tutkimuksissa antibakteerinen teho määritetään MIC-testauksen avulla. Teicoplanin Hospiran ainesosasekoitus on erilainen kuin alkuperäisvalmisteen. Hakijan mielestä ei kuitenkaan ole mielekästä käyttää teikoplaniinin kokonaispitoisuuden MIC-arvoja ainesosien eri suhteiden vaikutuksen arviointiin. Vaikka EUCASTin hyväksymiä MIC-arvoja ainesosille ei ole käytettävissä minkään bakteerilääkkeen osalta, sen ei kuitenkaan pitäisi olla peruste niiden käyttämisestä vastaan. Lääkevalmistekomitea hyväksyi hakijan vastauksen ja piti asiaa ratkaistuna.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen turvallisuus, tehokkuus ja yleinen samanarvoisuus oli osoitettu. Sen sijaan vaikuttavuuden tarkkaa tasoa, joka on määritettävä käyttösuositusten ehdottamiseksi, ei ole osoitettu. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan luettelon selvittämättömistä seikoista, joihin hakijan tuli vastata. ”Käydyn keskustelun perusteella ja pohdittuaan koostumuksessa olevia sekä farmakokinetiikassa osoitettuja eroja lääkevalmistekomitea katsoo, ettei ole riittävää näyttöä siitä, että Teicoplanin Hospira olisi Targocidin rinnakkaisvalmiste. Hakemuksen oikeusperusta huomioiden lääkevalmistekomitean kanta oli selvästi kielteinen. Sen vuoksi hakijaa pyydetään toimittamaan lisäperusteita kirjallisesti ja/tai suullisessa kuulemisessa sille, että Teicoplanin Hospira on Targocidin rinnakkaisvalmiste lääkevalmistekomitean näkemys huomioiden.” Hakija päätti käsitellä selvittämättömiä seikkoja suullisessa kuulemisessa. Yhtiö ei esittänyt uusia tietoja, vaan toisti aikaisemmat argumenttinsa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka Euroopan farmakopean määritykset täyttyvätkin, siitä ei automaattisesti seuraa, että Teicoplanin Hospira olisi Targocidin rinnakkaisvalmiste. Lääkevalmistekomitea pysyi kannassaan, että tämän osoittaminen on ratkaisevaa hyväksymisen kannalta.

Direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 32 artiklan 4 kohdan mukainen uudelleenarviointimenettely

Hakija pyysi lääkevalmistekomitean lausunnon uudelleenarviointia. Hakija pyysi komiteaa perustelemaan päätöksensä, ettei Teicoplanin Hospiraa voida pitää alkuperäisvalmiste Targocidin rinnakkaisvalmisteena ja että komitea käsittelee myyntilupien epäämisen perusteena olleet kolme perustetta yksitellen.

Peruste 1: Hakija ei ole perustellut riittävästi sitä, miksi alkuperäisvalmisteen määritykset eivät täytyneet.

Lääkevalmistekomitea tutki hakijan vastauksen sekä yhteenvedot kansallisilta virastoilta saaduista lausunnoista. Hakija totesi, että rinnakkaisvalmisteele myyntilupaa hakevat hakijat eivät saa alkuperäistuotteiden määrityksiä käyttöönsä, mistä syystä hakija pyrki kehittämään sellaisen API-tarkastuksen, jossa ainesosien pitoisuudet olisivat samankaltaiset kuin Targocidissa. Hakija katsoi, että kehitetty tuote on yhdenmukainen EDQM:n teikoplaniinia koskevan julkaistun monografian kanssa, mutta totesi lisäksi, että vain alkuperäistä myyntiluvan haltijaa pyydettiin kommentoimaan tätä monografiaa ja että Hospiran toimittamia kommentteja ei hyväksytty. Hakija katsoi, että teikoplaniinin ainesosat ja niiden suhteelliset määrät, lipofiilisyyden sekä MIC-arvot huomioon ottaen lukuisat asiantuntijat ovat sitä mieltä, että kliinisessä ympäristössä teikoplaniinia on tarkasteltava kokonaisuutena huolimatta ainesosien suhteellisista pitoisuuksista, koska erot farmakodynaamisissa ominaisuuksissa ovat pienet.

Lääkevalmistekomitea totesi, että jotta Teicoplanin Hospiraa voitaisiin pitää rinnakkaisvalmisteena, glykopeptidi-ainesosien määrissä havaittujen erojen on oltava hyväksyttävän rajoissa, eivätkä nämä erot saa vaikuttaa lääkevalmisteen turvallisuuteen ja/tai tehokkuuteen. Molemmissa tuotteissa on samat ainesosat, ja vaikka niiden suhteissa on eroja, molemmat ovat yhdenmukaisia Euroopan farmakopean (Ph. Eur.) monografian kanssa. Vaikka näiden monografioiden avulla voidaan varmistaa hyväksyttävä laatu, ne eivät

luo hoidollista samanarvoisuutta. Sen vuoksi on osoitettava, että erot ainesosien suhteissa eivät vaikuta tehokkuuteen ja/tai turvallisuuteen. Lääkevalmistekomitea katsoo, että kliiniset ja ei-kliiniset tiedot sekä tutkimukset biologisesta samanarvoisuudesta eivät riitä tämän osoittamiseksi. Lääkevalmistekomitea myöntää, että alkuperäisvalmisteen määritykset ovat luottamuksellisia, mutta alkuperäistuote-erien analyysin avulla saadaan tietoa alkuperäisvalmisteen ainesosapitoisuuksien vaihtelusta. Tämän vaihteluvälin perusteella laadittavat määritykset varmistavat samanarvoisuuden. Koska Teicoplanin Hospirasta havaitut pitoisuudet eivät ole tämän vaihteluvälin rajoissa, samanarvoisuutta ei voida pitää oletettavana pelkästään *in vitro* -tietoihin perustuen. Vaikka teikoplaniinia on käytettävissä olevan kirjallisuuden mukaan tarkasteltava kokonaisuutena riippumatta sen ainesosien suhteellisista pitoisuuksista, lääkevalmistekomitea katsoo, että tätä olisi pohdittu Euroopan farmakopean monografiaa laadittaessa. Hakijan tekemät MIC-tutkimukset *in vitro* eivät puolestaan ole riittävän herkkiä havaitsemaan kahden tuotteen välisiä eroja, koska antibakteerinen aktiivisuus *in vitro* on riippumaton lipofiilisyydestä, kudusjakaumasta ja ainesosien puhdistumasta.

Peruste 2: Biologista samanarvoisuutta ei osoitettu kunkin ainesosan osalta.

Hakija ei enää käsitellyt tuloksia osittain loppuunviedyistä biologista samanarvoisuutta käsitelleistä tutkimuksista, joissa arvioitiin AUC- ja C_{max}-arvoja, koska lääkevalmistekomitea katsoi, että tämän lääkevalmisteen luonteesta johtuen lääkeaineen kokonais-AUC-arvo ei ole tarkoituksenmukainen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi. Koska lääkevalmistekomitea piti sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvoa tärkeimpänä farmakokineettisenä parametrina ja AUC/MIC-arvoa merkittävämpänä mikrobiologiseen ja kliiniseen tulokseen vaikuttavana farmakodynaamisena tekijänä, hakija katsoi, että mikrobiologisen ja kliinisen tuloksen arvioinnissa tärkein farmakokineettinen ja -dynaaminen parametri on sitoutumattoman lääkeaineen AUC/MIC. Vastaavasti hakija piti sitoutumattomien ainesosien AUC/MIC-arvojen summaa riittävänä osoituksena siitä, että rinnakkaisvalmisteen ja alkuperäisvalmisteen aktiivisuus on verrannollista. Hakija tarkasteli vaihtelua ainesosien pitoisuuksissa ja totesi, että Teicoplanin Hospiran biologista samanarvoisuutta tai riittävää samankaltaisuutta voidaan hyvin arvioida sitoutumattoman lääkeaineen AUC/MIC-arvojen summan avulla ainesosien suhteen. Sitoutumattoman lääkeaineen AUC/MIC-arvo Teicoplanin Hospiran TA2-ainesosien kannalta oli kaksi prosenttia Targocidin arvosta. Prekliinisten MIC-tutkimusten kokonaistulos, hiiren reisi-infektiotutkimus sekä yhtäläiset seerumin bakterisidiset tiitterit antavat lisäperusteita sille, että näiden kahden tuotteen mikrobiologinen aktiivisuus on samanlaista ja että farmakodynaamisesti näitä tuotteita voidaan pitää samanarvoisina. Tällä perusteella hakija pitää Teicoplanin Hospiraa Targocidin rinnakkaisvalmisteenä.

Lääkevalmistekomitea tutki Teicoplanin Hospiran ja alkuperäislääkkeen farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta vertailevia tietoja. Tulokset osoittavat, että sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus teikoplaniinin kunkin ainesosan kannalta oli samanlainen. Sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvon ja farmakokineettisten ja -dynaamisten parametrien validiutta ja herkkyyttä rinnakkaisvalmisteen arvioinnissa ei ole kuitenkaan vahvistettu. Tämä lähestymistapa on vastoin lääkevalmistekomitean biologista hyötyosuutta ja biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen ohjeistusta (CHMP Guideline on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence). Vaikuttavan aineen luonne ja käytetty fermentaatioprosessi voivat aiheuttaa eroja ainesosiin, mikä vaikuttaa lääkevalmisteen lipofiilisyyteen ja siksi myös farmakokinetiikkaan. Nimenomaan farmakokineettisten tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että AUC-arvon osalta biologista samanarvoisuutta ei voitu osoittaa. Vertailukelpoisen sitoutumattoman lääkeaineen AUC/MIC-aktiivisuuden avulla ei voida mitätöidä mahdollisia farmakokineettisiä eroja tai biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen tulosta. Rinnakkaisvalmisteiden osalta, myös tämän laskimoon annettavan teikoplaniinivalmisteen tapauksessa, biologinen samanarvoisuus on pystyttävä osoittamaan, koska kliiniset tiedot eivät ole riittävän herkkiä havaitsemaan valmisteiden välisiä eroja. Lisäksi vuonna 1984 julkaistuista tiedoista peräisin olevien MIC-arvojen käyttöä ei voida puoltaa. Vastaavaa farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa kliinisine tuloksineen sekä tiettyjen tavoitteiden saavuttamisen todennäköisyyttä ei hyväksytty lyhennetyssä hakemusmenettelyssä oleville tuotteille. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että lapsia koskevia ainesosien farmakokineettisiä parametreja ei tunneta ja että koostumuksen erot saattavat aiheuttaa normaalia merkittävämpiä farmakokineettisiä eroja lapsilla, koska tutkimuskirjallisuus osoittaa, että farmakokineettisissä ominaisuuksissa on eroja aikuisten ja lasten välillä.

Peruste 3: Toimitettuja lisätietoja ei-kliinisistä seikoista ja seerumin bakterisidistävistä arvoista ei pidetä riittävinä sen osoittamiseksi, että Teicoplanin Hospira on alkuperäisvalmiste Targocidin rinnakkaisvalmiste.

Hakija punnitsi hakemuksensa oikeudellista perustetta ja totesi, että viitejäsenvaltio ja kaikki muut jäsenvaltiot olivat hyväksyneet sen sellaisenaan, minkä perusteella hakija katsoi, että tämän oikeudellisen perusteen edellytykset ovat täyttyneet. Sen vuoksi biologista samanarvoisuutta käsittelevää tutkimusta ei tarvita, mikä noudattaa biologista hyötyosuutta ja biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen ohjeistuksesta annettua tiedotetta (Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98). TA2-ainenosien pitoisuuksissa havaittuja eroja lukuun ottamatta käytettyyn valmistusprosessiin ei liity huolenaiheita etenkin epäpuhtauksien osalta. Hakija määrittäi vaikuttavan aineen kansainvälisen yleisnimen antamisjärjestelmän (INN) sekä farmakopeiojen monografioiden mukaan ja katsoi, että Teicoplanin Hospira täyttää kaikki tarvittavat perusteet, jotta se voidaan määritellä alkuperäisvalmisteen rinnakkaisvalmisteeksi. Lisäksi hakija tarkasteli hakemusta tukevia prekliinisiä tietoja yksityiskohtaisesti kuvaamalla toimitettuja tutkimuksia (kaksi MIC-tutkimusta, joissa on käytetty useita organismeja, hiiren neutropeninen reisi-infektiomalli sekä rotilla tehty toistetun annoksen toksisuustutkimus). Hakija katsoi, että kaikki nämä tutkimukset tukevat Teicoplanin Hospiran tehokkuutta ja turvallisuutta ja että tulokset olivat samankaltaiset kuin alkuperäisvalmisteen tutkimuksista saadut. Hiiren reisi-infektiomallitutkimusta pidettiin edustavana syvien infektioiden osalta, ja sen avulla voidaan vertailla Teicoplanin Hospiran ja Targocidin kudoksiin tunkeutumisen ominaisuuksia. Oikeudellisesta perusteesta riippumatta hakija katsoo, että tuote on kehitetty kaikkien tarkoituksenmukaisten teikoplaniinia koskevien määräysten mukaisesti eivätkä ei-kliiniset lisätutkimukset ole tarpeen. Kaikki ainesosat on kuvattu hyvin, ne ovat valmiiksi määritettyjä, eikä ole epäilystä siitä, etteikö kullakin Teicoplanin Hospiran ainesosalla olisi samat ominaisuudet kuin Targocidissa.

Lääkevalmistekomitea arvioi tutkimukset ja katsoi, että MIC-tulokset ovat samat Teicoplanin Hospiran ja alkuperäisvalmisteen osalta ja ettei antibakteerisessa aktiivisuudessa tai tehokkuudessa havaittu eroja. Komitea kuitenkin huomautti, ettei lääkevalmisteen ainesosien pitoisuuksia kudoksissa ollut mitattu ja että toksikologian kannalta ei voida tehdä johtopäätöksiä siitä, ovatko tuotteet keskenään verrattavissa, koska histopatologiaa on tutkittu vain Teicoplanin Hospiran osalta. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että hakijan tekemä tutkimus ei osoittanut biologista samanarvoisuutta Teicoplanin Hospiran ja Targocidin välillä ja että MIC-tutkimukset eivät ole riittävän herkkiä havaitsemaan eroja kahden tuotteen välillä teikoplaniinin suhteen, koska antibakteerinen aktiivisuus *in vitro* on riippumaton lipofiilisyydestä, kudostyypistä sekä ainesosien puhdistumasta, esimerkiksi erot systeemisessä altistuksessa. Eläintutkimuksista saadut tiedot eivät korvaa kliinisestä tutkimuksesta saatavia vertailevia farmakokineettisiä tietoja lyhennytyssä hakemusmenettelyssä olevilla tuotteilla.

PERUSTEET EPÄÄMISELLE

Johtopäätöksensä lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka Teicoplan Hospira on yhdenmukainen Euroopan farmakopean monografian kanssa, laadultaan se kuitenkin eroaa alkuperäisvalmisteen ainesosista, koska Teicoplanin Hospira ei täytä alkuperäisvalmisteen määrittämiä yksittäisten glykopeptidi-ainenosien kannalta. Koska Teicoplanin Hospiran ja Targocidin välillä oli eroja systeemisessä altistuksessa ja koska ainesosien erojen vaikutuksia kudosten lääkeainepitoisuuksiin ei mitattu, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei biologista samanarvoisuutta voitu osoittaa. Toimitetut ei-kliiniset lisätiedot ja tiedot seerumin bakterisidistävistä arvoista eivät ole riittäviä sen osoittamiseksi, että Teicoplanin Hospira on alkuperäisvalmiste Targocidin rinnakkaisvalmiste. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea toisti aikaisemman näkemyksensä, jonka mukaan tätä tuotetta koskevaa tämänhetkistä hakemusta ei voida hyväksyä.

Ottaen huomioon, että

- Teicoplanin Hospira ei täytä alkuperäisvalmisteen määrittämiä yksittäisten

glykopeptidiaineesien suhteen eikä sen ole osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen alkuperäisvalmisteen kanssa,

- toimitetut ei-kliiniset lisätiedot ja tiedot seerumin bakterisidisistä arvoista eivät ole riittäviä sen osoittamiseksi, että Teicoplanin Hospira on alkuperäisvalmiste Targocidin rinnakkaisvalmiste,

lääkevalmistekomitea suosittelee, että Teicoplanin Hospiralle ja sen rinnakkaisnimille (katso liite I) ei anneta myyntilupaa.