

I. MELLÉKLET

**A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSEI, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK,
ALKALMAZÁSI MÓDOK, KÉRELMEZŐK LISTÁJA A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u> <u>EU/EGT</u>	<u>A forgalomba</u> <u>hozatali</u> <u>engedély</u> <u>jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék</u> <u>törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatáse-rősség</u>	<u>Gyógyszerfor-ma</u>	<u>Az alkalmazás</u> <u>módja</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentráció)</u>
Ausztria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	200 mg/fiola (66,7 mg/ml)
Ausztria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	400 mg/fiola (133,4 mg/ml)
Németország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	200 mg/fiola
Németország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	400 mg/fiola

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatása-rősség</u>	<u>Gyógyszerfor-ma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Írország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	200 mg/fióla
Írország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	400 mg/fióla
Olaszország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanina Hospira	200 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	200 mg/fióla
Olaszország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanina Hospira	400 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	400 mg/fióla
Portugália		Hospira UK Limited,	Teicoplanina Hospira	200 mg	Por és oldószer	Intravénás	200 mg/fióla

<u>Tagállam</u> <u>EU/EGT</u>	<u>A forgalomba</u> <u>hozatali</u> <u>engedély</u> <u>igósultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék</u> <u>törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatáse-rősség</u>	<u>Gvógyszerfor-ma</u>	<u>Az alkalmazás</u> <u>módja</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentráció)</u>
		Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão		oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	
Portugália		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	400 mg/fiola
Spanyolország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	200 mg/fiola
Spanyolország		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra (injekció vagy infúzió) Intramuszkuláris alkalmazásra	400 mg/fiola
Egyesült Királyság		Hospira UK Limited, Queensway, Royal	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent	200 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazásra	200 mg/fiola

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatása-rősség</u>	<u>Gyógyszerfor-ma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
		Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	for Solution for Injection or Infusion		vagy infúzióhoz		
Egyesült Királyság		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Egyesült Királyság	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazásra	400 mg/fiola

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ELUTASÍTÁS INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A TEICOPLANIN HOSPIRA ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

2005-ben a Hospira UK a módosított 2001/83/EK irányelv 28. cikke keretében decentralizált eljárás iránti kérelmet nyújtott be a Teicoplanin Hospira 200 mg és 400 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz nevű készítményre vonatkozóan. Az originális készítmény, a Targocid 400 mg 1992. március 10. óta rendelkezik Németországban törzskönyvvvel. A kérelmező az innovatív Targocid készítménnyel fennálló lényegi azonosság meglétét állította, annak ellenére, hogy elismerte a glikopeptidprofilban mutatkozó különbségeket. A kérelmező ezért a teicoplanin egyes részösszetevőinek biológiai aktivitásával kapcsolatban egy sor preklinikai vizsgálatot végzett, illetve áttekintette a közzétett szakirodalmat. Az I. fázisú vizsgálat eredményei nem igazolták a teljes szerexpozíció farmakokinetikai egyenértékűségét. Ezenfelül a szabad szer AUC-értékének értékelése sem igazolta az egyenértékűséget. A kérelmező biológiai egyenértékűségi vizsgálatot végzett, hogy további információval szolgáljon a szer farmakokinetikájáról/farmakodinámiájáról, valamint igazolja a biztonságosság és hatásosság hasonlóságát. Úgy ítélték meg, hogy a teljes aktív szer tartalma szempontjából a Teicoplanin Hospira és a Targocid összevethető, ám a TA-2 részösszetevő összetételében eltérnek, ami számottevő kifogásokat eredményezett. Az eljárást ezért a CHMP elé terjesztették. A fő mérlegelendő kérdés az volt, hogy nem sikerült igazolni, hogy a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye. A CHMP kérdéslistát fogadott el, amelyre a kérelmezőnek válaszolnia kellett.

1. kérdés – *A két termék összetétele közötti különbségek és az AUC-értékek ebből eredő különbségei nem igazolják egyértelműen, hogy a Teicoplanin Hospira és a Targocid referenciakészítmény lényegi hasonlóságot mutat. A kérelmezőt ezért felkérjük, hogy teljes körűen indokolja, szükség van-e további klinikai adatokra – az innovatív készítménnyel végzett összehasonlító biztonsági és hatásossági vizsgálat formájában – azt megelőzően, hogy a készítményre kiadnák a forgalomba hozatali engedélyt.*

A farmakokinetika/farmakodinámia 1. fázisú klinikai vizsgálata

A kérelmező elismerte, hogy az AUC_{0-last} és az AUC_{0-inf} érték az elfogadott tartomány alatt volt, ami azt jelzi, hogy a két készítmény a teljes szerexpozíció tekintetében farmakokinetikai szempontból nem egyenértékű. A TA2 összetevők felezési ideje azok lipofil jellegével korrelál, és mivel a Teicoplanin Hospira arányaiban kevesebb olyan részösszetevőt tartalmaz, amelynek hosszabb a felezési ideje, és nagyobb arányban tartalmaz rövidebb felezési idejűeket, az összes teicoplanin teljes eliminációja gyorsabb, és az ebből eredő AUC-értéke alacsonyabb. A fehérjéhez kötődést értékelték, ami azt mutatta, hogy a nem kötött frakció minden egyes részösszetevő tekintetében lényegében hasonló volt a Targocid és a Teicoplanin Hospira esetében, és megerősítette, hogy a részösszetevőkre vonatkozó egyes fehérjekötődési értékek az eltérő összetétellel nem változtak. Elfogadták, hogy a kötött állapotban levő szer nem hozzáférhető a terápiás hatás kiváltásához, és az antimikrobiális szerek esetén kizárólag a szabad állapotú szer alkalmas a fertőzések kezelésére. Ezért az antimikrobiális szerekre vonatkozó farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggések a szabad állapotú szeren alapulnak. A kérelmező megvizsgálta a hozzáférhető aktív szer (szabad AUC), valamint a teljes hatóanyag és a szabad AUC/MIC-értékét, ami azt a következtetést eredményezte, hogy a Teicoplanin Hospira legalább annyira hatásos, mint a Targocid. Értékelték a farmakokinetikai tulajdonságok változékonyságának a várt kimenetelre (AUC/MIC) gyakorolt hatását, és az AUC/MIC-értékek összességében hasonlóak a két termék esetében, még a részösszetevők eloszlásának különbségeit figyelembe véve is. A kérelmező szerint ez lényegében hasonló terápiás kimenetelt jelent. A kérelmező tárgyalta, megfelel-e a Teicoplanin Hospira a monográfiáknak, kijelentve, hogy az egyes összetevőkre vonatkozóan javasolt szigorúbb ellenőrzés azt jelzi, hogy a Teicoplanin Hospirában található gyógyszerészeti hatóanyag megfelel mindkét monográfiának, továbbá az egyes összetevőket jóval nagyobb mértékben ellenőrzik. A részösszetevők összetételének változékonysága a fermentációval előállított termék sajátja, és mindkét készítmény változékonyságot mutat az egyes összetevők mindegyike terén, bár ez jóval a Japán Gyógyszerkönyv és az európai előírások határain belül marad. Ennek alapján a kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy az aktív frakciók összetételében mutatkozó kis változások valószínűleg nem befolyásolnák *in vivo* a szer hatásosságát és biztonságosságát.

Nem klinikai vizsgálatok eredményei

A kérelmező egy sor klinikai szempontból mérvadó fajon végzett, kiterjedt vizsgálati programot indított a Teicoplanin Hospira Targocidhoz viszonyított aktivitásának leírására, és valamennyi törzs és faj tekintetében a Teicoplanin Hospira és a Targocid lényegi hasonlóságát igazolta. A legtöbb MIC-érték megegyezett a két készítménynél, és az eredmények 10,2%-a egy kétszeres hígításon belüli volt. A vizsgálat következtetése az volt, hogy a Teicoplanin Hospira biológiai aktivitása egyenértékű a Targocidéval, és ezért megerősítette, hogy a teikoplanin egyes aktív összetevőinek összetételében mutatkozó kis különbségek nincsenek hatással a biológiai aktivitásra. A kérelmező a neutropeniás egerek combján végzett fertőzés vizsgálatából származó adatokat is tárgyalta, azt állítva, hogy az eredmények világosan mutatják a Teicoplanin Hospira és a Targocid egyenlő hatásosságát a baktériumszám csökkentése terén, megerősítve, hogy az egyes összetevők relatív összetételében mutatkozó különbségek nincsenek hatással a készítmény biológiai aktivitására.

Klinikai vizsgálatból és nem klinikai toxicitási vizsgálatból nyert biztonsági adatok

A kérelmező kijelentette, hogy a teikoplanin adagolási rendje kiszámítható, ezért a dózisfüggő toxicitás a szokványos klinikai alkalmazás esetén nem ad aggodalomra okot. A véletlen túladagolás semmilyen mellékhatással vagy rendellenességgel nem járt. A fermentációs eljárásból eredő rokon anyagokat megfelelően dokumentálták, és a kérelmező toxicitási vizsgálati programot végzett annak alátámasztására, hogy ezek biztonsági profilja hasonló az originális készítményéhez. Összességében a megfigyelt mellékhatások teljes száma mindkét kezelés esetén hasonló volt. A megfigyelt mellékhatások túlnyomó része enyhe intenzitású volt, és azokat nem tekintették úgy, hogy összefüggésben állnak a szer beadásával. A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy nincs szükség további klinikai adatokra.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a szabad szer tekintetében fontos a hasonlóság, és ami a szabad AUC-értékét illeti, az összes szabad TA2 részösszetevő összege a Teicoplanin Hospira esetében 13%-kal magasabb. Ezek a különbségek azt jelzik, hogy a Teicoplanin Hospira nem a Targocid generikus készítménye, és még mindig nem tisztázott, milyen potenciális hatással jár ez a készítmény biztonságosságára nézve. A CHMP megállapította, hogy a javasolt előírások az egyes részösszetevők számottevően nagyobb mértékű ellenőrzését eredményezik ahhoz képest, mintha azok pusztán a monográfiáknak felelnének meg; ez azonban nem jelenti azt, hogy a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye. A CHMP tudomásul vette a neutropeniás egereken végzett vizsgálatot, amely alátámasztja a baktériumszám csökkentésével kapcsolatos hatásosságot, és igazolja a biológiai egyenértékűséget. A biztonságot tekintve a TEC062 számú vizsgálat nem mutatott különbséget a Teicoplanin Hospira és a Targocid között, azonban a vizsgálat idő előtti befejezése nem teszi lehetővé megbízható következtetések levonását, noha semmi nem utalt a két készítmény biztonsági profiljának bármifajta eltérésére. A CHMP következőképp úgy véli, hogy a glikopeptid-részösszetevők koncentrációjának eltérése eleve kizárja, hogy a Teicoplanin Hospirát a Targocid generikus készítményének lehessen tekinteni, annak ellenére, hogy az összetétele megfelel a Japán Gyógyszerkönyv monográfiájának, illetve az Európai Gyógyszerkönyv monográfiatervezetének. A CHMP arra kérte a kérelmezőt, hogy részletezze tovább azon állítását, amely szerint a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye.

2. kérdés – *A kérelmezőt felkérték, hogy adjon teljes körű indoklást arról, miért nem tekintendő a benyújtott I. fázisú vizsgálat eredménytelen vizsgálatnak.*

A kérelmező azt a választ adta, hogy a kérelem alátámasztására benyújtott I. fázisú vizsgálat (TEC062) azért nem tekintendő eredménytelen vizsgálatnak, mivel azt a vonatkozó iránymutatásokkal összhangban végezték el, és a felülvizsgálata semmilyen súlyos megállapításhoz nem vezetett kimondottan a vizsgálat elvégzésével kapcsolatban. A kérelmező egy tájékoztató dokumentumot is benyújtott, kijelentve, hogy a vizsgálatban más végpontokat – egyebek közt farmakodinámiai tulajdonságokat, fehérjekötődést, valamint a fő részösszetevők farmakokinetikájának és farmakodinamikájának elemzését – is megvizsgálták a vizsgálat keretében, mivel az elgondolások szerint kizárólag a szabad szer (a fehérjéhez nem kötött teikoplanin) játszik szerepet a farmakodinámiai aktivitásban. Bár az EMEA biológiai egyenértékűségre vonatkozó iránymutatása kijelenti, hogy az intravénás készítmények esetében nincs szükség biológiai egyenértékűségi vizsgálatra, ez a vizsgálat

hasznos kiegészítő információval szolgált. A vizsgálatot biztonsági okokból állították le idő előtt, de a teikoplaninra vonatkozóan rendelkezésre álló farmakokinetikai adatokat az adatok által lehetővé tett mértékig mégis értékelték. A helyes klinikai gyakorlat (GCP) szempontjából, illetve a kritikus micellaképződési koncentrációt (CMC) alátámasztó, keletkezett adatokat és a nem klinikai adatokat tekintve a TEC062 számú vizsgálat nem tekinthető eredménytelen vizsgálatnak. A CHMP úgy véli, hogy a vizsgálat a farmakodinámia tekintetében igazolta, hogy a szérumban a baktériumölő aktivitás mind a Teicoplanin Hospira, mind a Targocid esetében hasonló volt, és a szabad szer aránya mindegyik részösszetevőre nézve hasonló a két termékénél. Ezek az eredmények azonban nem tekinthetők igazolásként arra, hogy összességében a hasonlóságot tekintve a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye. A kérdést megoldatlannak tekintették, és az további egyeztetést igényel.

3. kérdés – *A kérelmezőnek ismertetnie kell annak tudományos alapját, hogy az utólagos elemzést a szabad AUC-re, nem pedig a teljes AUC-re nézve végezték el.*

A kérelmező a teljes AUC helyett a szabad AUC-re vonatkozó utólagos elemzés eredményeit tárgyalta. Különösen a teikoplanin aktivitásában szerepet játszó részösszetevőket (TA₂₁₋₅) nem fehérjéhez kötött állapotban jellemző kinetikát vizsgálták. A teikoplanin farmakokinetikáját mind a teljes komplex, mind pedig az egyes összetevők tekintetében meghatározták, és a részösszetevők elemzése megerősítette, hogy az egyes TA₂ részösszetevők farmakokinetikája a Teicoplanin Hospira és a Targocid esetében megegyezik. A kérelmező a szabad szer AUC-értékének mérését tartja mérvadónak (a szer fő aktív összetevőinek összegeként). A CHMP elfogadta a kérelmező válaszát, farmakodinámiai szempontból a szabad AUC a legfontosabb farmakokinetikai paraméter.

4. kérdés – *A kérelmező azt állítja, hogy a klinikai gyakorlatban a teikoplanin adagját a klinikai lefolyáshoz és a szérum maradványkoncentrációjához igazítják, különösen a súlyos fertőzések esetén. A kérelmezőnek adatokat (pl. iránymutató dokumentumokat) kell benyújtania, amelyek alátámasztják, hogy az adag klinikai lefolyáshoz igazítása általánosan elfogadott és alkalmazott gyakorlat.*

A kérelmező kijelentette, hogy a kezelési időszak korai szakaszában a terápiás szempontból megfelelő koncentrációk elérése érdekében a vesefunkciótól függetlenül minden beteg esetében kötelezőnek kell tekinteni a teikoplanin megfelelő telítő adagját. Ezt követően a szer terápiás célú nyomon követése fontos az adagolási rend optimalizálásának biztosításához, és ajánlott, hogy a teikoplanin szintjét nyomon kövessék, és az adagolást módosítsák, hogy biztosított legyen a legalább 20 mg/l-es maradványkoncentráció. A nyomon követést több iránymutatás alátámasztja. A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy számos új keletű referencia ajánlja a teikoplanin adagjának a vérben mért koncentrációk nyomon követésén alapuló kiigazítását, és a javasolt alkalmazási előírásban szereplő iránymutatás szilárd kiindulópontot biztosít a teikoplanint igénylő betegek kezeléséhez. A CHMP elfogadta a kérelmező válaszát, mivel a teikoplanin nyomon követését alátámasztó, benyújtott iránymutató dokumentumokat mérvadónak tekintették.

5. kérdés – *A kérelmező által az érintett tagállam 145. napon tett észrevételeire válaszul elvégzett utólagos elemzést az egyes C_{max} /MIC vagy AUC/MIC arányokra alapozták, amelyeket az egyes összetevőkre nézve határoztak meg, majd összegezték azokat. A kérelmezőnek ismertetnie kellene a teikoplanin teljes plazmakoncentrációján alapuló elemzést.*

A kérelmező úgy ítélte meg, hogy a teljes teikoplaninra vonatkozó farmakokinetikai eredmények igazolják, hogy a Teicoplanin Hospira és a Targocid C_{max} - és T_{max} -értéke lényegében hasonló, és a C_{max} -ra vonatkozó 90%-os konfidencia-intervallum a biológiai egyenértékűséget illetően az elfogadási tartományba esik. A Teicoplanin Hospira esetében azonban az AUC_{0-tlast}- és az AUC_{0-inf}-érték alacsonyabb volt, ami azt jelzi, hogy a farmakokinetikai egyenértékűség a teljes (kötött és nem kötött) szerexpozícióra nézve nem nyert igazolást. A kérelmező mind az 5 részösszetevő esetében megvizsgálta az AUC/MIC arányt, a szabad szerre nézve, mivel a teikoplanin nagy mértékben kötődik fehérjéhez, és a készítmény biológiai aktivitása elsősorban a szabad állapotú szernek köszönhető. A kérelmező úgy gondolja, hogy az egyes részösszetevőkre nézve meghatározott egyes arányok összege lényegében a teljes teikoplaninra vonatkozóan azonos. A CHMP tudomásul vette a kérelmező adatait, és egyetértett abban, hogy a szabad szer fontosabb a

biológiai aktivitás szempontjából, így megfelelőbb paraméter a „farmakodinámiai” egyenértékűség igazolásához.

6. kérdés – *Az egyes részösszetevőkre vonatkozó számításokban használt MIC-értékeket az EUCAST nem hagyta jóvá. Helyettük az EUCAST által a teljes teikoplaninra vonatkozóan jelentett értékeket kellene használni.*

A kérelmező kijelentette, hogy a szer antimikrobiális potenciája a részösszetevők potenciájának összege, és az *in vitro* antibakteriális potenciát a MIC vizsgálatával állapítják meg. A Teicoplanin Hospira az originális készítményhez képest eltérő arányban tartalmazza a részösszetevőket; a kérelmező azonban úgy véli, hogy nem ésszerű a teljes teikoplanin MIC-értékeit alkalmazni ahhoz, hogy felmérjék a részösszetevők különböző arányainak hatását. Míg a részösszetevőkre nézve az EUCAST által jóváhagyott MIC-értékek nem állnak rendelkezésre bármely antibakteriális szerre vonatkozóan, ez nem lehet érv ezek alkalmazása ellen. A CHMP egyetértett a kérelmező válaszával, és a kérdést megoldottnak tekintette.

A CHMP elismerte, hogy a biztonságosság és hatásosság megállapítást nyert csakúgy, mint az általános egyenértékűség. Nem állapították meg azonban az aktivitás pontos szintjét, amelyet meg kell határozni annak érdekében, hogy javaslatot tegyenek a használatra vonatkozó ajánlásokra. A CHMP ezért a megoldatlan kérdések alábbi listáját fogadta el, amelyet a kérelmezőnek meg kell válaszolnia: „Az egyeztetést követően, valamint figyelembe véve az összetételbeli különbségeket és az igazolt farmakokinetikai eltéréseket, a CHMP véleménye az volt, hogy nem támasztották alá kielégítő módon, hogy a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye. A kérelem jogalapját figyelembe véve a CHMP-ben egyértelmű negatív tendencia volt megfigyelhető. A kérelmezőt ezért arra kérjük, hogy a CHMP véleményének fényében, írásban és/vagy szóbeli magyarázat keretében adjon további indoklást arról, hogy a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye.” A kérelmező úgy döntött, hogy a megoldatlan kérdések listájával szóbeli magyarázat keretében foglalkozik. A társaság semmilyen új adattal nem szolgált, hanem a korábbi érveket ismételte meg. A CHMP véleménye az volt, hogy az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak betartása nem jelenti automatikusan azt, hogy a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye, és fenntartotta, hogy ennek igazolása kulcsfontosságú az engedélyezéshez.

A módosított 2001/83/EK irányelv 32. cikkének (4) bekezdése szerinti felülvizsgálati eljárás

A kérelmező kérelmet nyújtott be a CHMP véleményének felülvizsgálata iránt, válaszolva azon döntést alátámasztó indoklásra, amely szerint a Teicoplanin Hospira nem tekinthető az innovatív Targocid generikus készítményének, és egyenként foglalkozott a forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasítására vonatkozó három indokkal.

1. indok: A kérelmező nem indokolta kielégítően, hogy miért nem teljesültek az innovatív készítményre vonatkozó előírások.

A CHMP tudomásul vette a kérelmező válaszát, valamint a nemzeti ügynökségektől kapott tanács összefoglalását. A kérelmező kijelentette, hogy a generikus készítmények kérelmezői nem férnek hozzá az originális készítmények előírásaihoz, és ezért olyan gyógyszerészeti hatóanyag kifejlesztésére törekedett, amely a Targocidnál megfigyelthez hasonló mennyiségben tartalmazza a részösszetevőket. A kérelmező úgy véli, hogy a kialakított készítmény összhangban áll az EDQM teikoplaninra vonatkozóan kiadott monográfiájával, de kijelentette, hogy kizárólag az originális készítmény forgalomba hozatali engedélyének jogosultját kérték fel, hogy észrevételezze ezt a monográfiát, és a Hospira által benyújtott észrevételeket nem fogadták el. A kérelmező azt a következtetést vonta le, hogy figyelembe véve a teikoplanin részösszetevőit és azok relatív mennyiségét, lipofil jellegét és MIC-értékeit, számos szakértő úgy gondolja, hogy klinikai környezetben a teikoplanint összességében kell kezelni, a részösszetevők relatív mennyiségétől függetlenül, mivel a farmakokinetikai tulajdonságokban mutatkozó különbség kicsi.

A CHMP megállapította, hogy annak érdekében, hogy a Teicoplanin Hospirát generikus készítménynek lehessen tekinteni, a glikopeptid részösszetevők mennyiségében mutatkozó különbségnek elfogadhatónak

kell lennie, és e különbség nem vezethet különbséghez a biztonságosság és/vagy a hatásosság terén. Mindkét termék ugyanazokat a részösszetevőket tartalmazza, és a részösszetevők arányának különbségei ellenére mindkettő megfelel az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának. Mindazonáltal – bár ezek a monográfiák biztosítják az elfogadható minőséget – nem vezetnek terápiás egyenértékűséghez. Ezért igazolni kell, hogy a részösszetevők arányában mutató különbségek nem vezetnek különbségekhez a hatásosság és/vagy biztonságosság terén, és a CHMP véleménye az, hogy a benyújtott klinikai és nem klinikai adatok és biológiai egyenértékűségi vizsgálatok nem elegendők ennek igazolásához. A CHMP elismeri, hogy az innovatív készítményre vonatkozó előírásokat titkosan kezelik, ám az innovatív készítmény gyártási tételeinek elemzése alapján látható az innovatív készítmény részösszetevőinek szintjében tapasztalt változékonyság, és az e változékonysági tartományon belüli tulajdonságok elérése biztosítaná az egyenértékűséget. Mivel a Teicoplanin Hospira esetében megfigyelt arányok kívül esnek ezen a tartományon, az egyenértékűség pusztán az *in vitro* adatok alapján nem feltételezhető. Ami a hozzáférhető irodalmat illeti, amely szerint a Teicoplanint a részösszetevők arányától függetlenül összességében kell kezelni, a CHMP véleménye az, hogy ezt az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának kidolgozásakor figyelembe kellett volna venni. Végezetül a kérelmező által a MIC-értékekre vonatkozóan végzett *in vitro* vizsgálatok nem elegendően érzékenyek ahhoz, hogy a két készítmény között bármiféle különbséget kimutassanak, mivel az *in vitro* antibakteriális aktivitás a részösszetevők lipofil jellegének, szöveti eloszlásának és clearance-ének függvénye.

2. indok: A biológiai egyenértékűséget nem igazolták minden egyes részösszetevő esetében.

A kérelmező nem tárgyalta tovább az AUC és C_{max} paramétereket értékelő, részben elvégzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok kimenetelét, mivel a CHMP úgy ítélte meg, hogy e szer jellegénél fogva a teljes szer AUC értéke nem megfelelő a biológiai egyenértékűség igazolásához. Mivel a CHMP úgy vélte, hogy a szabad AUC a legfontosabb farmakokinetikai paraméter, és a mikrobiológiai és klinikai kimenetel meghatározó farmakodinámiai tényezője az AUC/MIC arány, a kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a mikrobiológiai és klinikai kimenetel értékeléséhez a legfontosabb farmakokinetikai/farmakodinámiai paraméter a szabad AUC/MIC. A kérelmező ennek megfelelően azzal érvelt, hogy az egyes részösszetevőkre vonatkozó szabad AUC/MIC összege alátámasztja a generikus és az innovatív készítmény összevethető aktivitását. A kérelmező foglalkozott a részösszetevők mennyiségének változásával, és kijelentette, hogy a Teicoplanin biológiai egyenértékűségét vagy lényegi hasonlóságát a legjobban a részösszetevőkre vonatkozó szabad AUC/MIC összegének összehasonlításával lehet értékelni. A Teicoplanin Hospira esetében a TA2 részösszetevők összességére vonatkozó szabad szer AUC/MIC a Targocid értékéhez képest 2%-on belül volt, és a preklinikai MIC vizsgálatok az egerek combján végzett vizsgálattal és a megegyező baktericid szérumszintekkel együttvéve ismételtelen azt támasztják alá, hogy a két készítmény mikrobiológiai aktivitása ugyanolyan, és a két készítmény farmakodinámiai szempontból egyenértékűnek tekinthető. A kérelmező ezért a Teicoplanin Hospirát a Targocid generikus készítményének tekinti.

A CHMP tudomásul vette a Teicoplanin Hospira és az originális készítmény farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságait és biztonságosságát összehasonlító adatokat. Az eredmények azt mutatják, hogy a teicoplanin egyes részösszetevőinél hasonló volt a szabad szer mennyisége. A generikus készítmény értékelésében azonban a szabad AUC és a farmakokinetikai/farmakodinámiai paraméterek hitelességét és érzékenységi nem állapították meg, és ez a megközelítés ellentmond a biológiai hasznosulás és a biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló CHMP-iránymutatásnak. A hatóanyag természete és az alkalmazott fermentációs folyamat különbségeket eredményezhet a részösszetevők terén, befolyásolva a szer lipofil jellegét, és ilyenformán a farmakokinetikai, mi több, a farmakodinámiai adatok arra utalnak, hogy az AUC tekintetében a biológiai egyenértékűség nem igazolható. Az összevethető szabad AUC/MIC aktivitás nem jelenti azt, hogy a lehetséges farmakokinetikai különbségek vagy a biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményei figyelmen kívül hagyhatók. A biológiai egyenértékűséget a generikus készítmények – így ezen intravénás teicoplanin-készítmény esetén is – igazolni kell, mivel az alátámasztó klinikai adatok nem elegendően érzékenyek a készítmények közötti különbségek kimutatásához. Ezenfelül az 1984-ben közzétett adatokból származó MIC-értékek alkalmazása nem megalapozott, és a farmakokinetikai/farmakodinámiai tulajdonságok klinikai kimenetellel végzett korrelációja, illetve bizonyos célértékek elérésének valószínűsége a rövidített kérelmek tárgyát képező készítmények esetében nem elfogadott. A CHMP

megállapította továbbá, hogy a részösszetevők farmakokinetikai paraméterei gyermekeknél nem ismertek, és az összetételbeli különbségek gyermekeknél még kifejezettebb farmakokinetikai különbségekhez vezethetnek, mivel az irodalmi adatok a felnőtteknél és gyermekeknél eltérő farmakokinetikai tulajdonságokat jeleznek.

3. indok: Ezenfelül a benyújtott, kiegészítő nem klinikai, illetve a szérumban kifejtett baktériumölő hatásra vonatkozó adatok nem tekinthetők elegendőnek ahhoz, hogy megfelelően igazolják, hogy a Teicoplanin Hospira az innovatív Targocid generikus készítménye.

A kérelmező a kérelem jogalapját tárgyalta, kijelentve, hogy azt ekként a referencia tagállam és az összes többi tagállam elfogadta, és úgy ítélték meg, hogy e jogalap követelményei teljesültek. Ezért a biológiai hasznosulás és a biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló iránymutatással (CPMP/EWP/QWP/1401/98) összhangban nincs szükség biológiai egyenértékűségi vizsgálatra. A TA2 részösszetevők szintjében mutató különbségen kívül nem merülnek fel aggályok az alkalmazott gyártási eljárással kapcsolatban, különösen nem a szennyeződések szempontjából. A kérelmező ezután a hatóanyagot határozta meg, a nemzetközi szabadnévre és a gyógyszerkönyvi monográfiákra hivatkozva, azzal a következtetéssel, hogy a Teicoplanin Hospira az összes olyan kritériumnak megfelel, amely az originális készítmény generikus készítményeként történő meghatározásához szükséges. A kérelmező tovább részletezte az alátámasztó preklinikai adatokat, ismertetve a benyújtott vizsgálatokat (két, különböző szervezet alkalmazásával végzett MIC vizsgálat, neutropéniás egerek combján végzett fertőzést alkalmazó modell, illetve egy patkányokon végzett, ismételt adagolású toxicitási vizsgálat). A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy mindegyik vizsgálat alátámasztja a Teicoplanin Hospira hatásosságát és biztonságosságát, és hogy az eredmények hasonlóak az originális készítmény esetében kapott eredményekhez. Az egerek combjának fertőzését alkalmazó modellt úgy tekintették, hogy a mély fertőzésekre nézve reprezentatív, és alkalmas a Teicoplanin Hospira és a Targocid szövetbe jutási jellemzőinek összehasonlítására. A kérelmező következőképpen a jogalaptól függetlenül úgy gondolja, hogy a készítményt a teicoplaninra vonatkozó összes megfelelő előírással összhangban fejlesztették, és semmilyen más nem klinikai vizsgálatra nincs szükség. Az összes részösszetevőt megfelelően jellemezték és azok könnyen azonosíthatók, és nem kétség, hogy a Teicoplanin Hospira minden egyes részösszetevője ugyanolyan tulajdonságokkal rendelkezik, mint a Targocidban található.

A CHMP értékelte a vizsgálatokat, és azt a következtetést vonta le, hogy a MIC-re vonatkozó eredmények a Teicoplanin Hospira és az originális készítmény esetében hasonlóak, és nincs különbség a megfigyelt antibakteriális aktivitásban vagy hatásosságban. Mindazonáltal megállapították, hogy a szer összetevőinek szöveti koncentrációit nem mérték, és – ami a toxikológiát illeti – nem állapítható meg, hogy a készítmények összevethetők-e, mivel kórszöveti vizsgálat kizárólag a Teicoplanin Hospirára nézve történt. A CHMP véleménye továbbá az volt, hogy a kérelmező által elvégzett vizsgálat nem igazolta a Teicoplanin Hospira és a Targocid biológiai egyenértékűségét, és a MIC vizsgálatok nem elegendően érzékenyek ahhoz, hogy a teicoplanin esetében a két készítmény közötti különbségeket kimutassák, mivel az *in vitro* antibakteriális aktivitás nem függ a részösszetevők lipofil jellegtől, szöveti eloszlásától és clearance-étől, azaz a szisztémás expozícióban mutató különbségektől. Az állatokon végzett vizsgálatok eredményei a rövidített kérelmek tárgyát képező készítmények értékelésekor nem élveznek elsőbbséget a klinikai vizsgálatból nyert, összehasonlító farmakokinetikai adatokhoz képest.

AZ ELUTASÍTÁS INDOKLÁSA

Következtetésként a CHMP megállapította, hogy a Teicoplanin Hospira minősége – bár megfelel az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának – eltér az innovatív készítmény részösszetevőitől, mivel a Teicoplanin Hospira az egyes glikopeptid részösszetevők tekintetében nem teljesíti az originális készítményre vonatkozó előírásokat. A Teicoplanin Hospira és a Targocid között a szisztémás expozícióban mutató különbségek miatt, és mivel a szöveti koncentrációk részösszetevők közötti különbségeinek hatását nem mérték, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a biológiai egyenértékűség nem volt igazolható. Mivel a benyújtott, kiegészítő nem klinikai, illetve a szérumban kifejtett baktériumölő hatásra vonatkozó adatok nem elegendők

annak megfelelő igazolásához, hogy a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye, a CHMP fenntartotta korábbi véleményét, miszerint a készítményre vonatkozó jelenlegi kérelem nem hagyható jóvá.

Mivel:

- A Teicoplanin Hospira az egyes glikopeptid részösszetevők tekintetében nem felel meg az originális készítményre vonatkozó előírásoknak, és igazolást nyert, hogy az originális készítménnyel biológiai szempontból nem egyenértékű,

- a benyújtott, kiegészítő nem klinikai, illetve a szérumban kifejtett baktériumölő hatásra vonatkozó adatok nem elegendők annak megfelelő igazolására, hogy a Teicoplanin Hospira a Targocid generikus készítménye,

a CHMP a Teicoplanin Hospirára és a kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek kiadásának elutasítását javasolta.