

I PRIEDAS

**VAISTINIŲ PREPARATŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO
BŪDŲ IR PAREIŠKĖJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>ES / EEE</u> <u>valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros</u> <u>teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė</u> <u>forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Austrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 200 mg buteliuke (66,7 mg/ml)
Austrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 400 mg buteliuke (133,4 mg/ml)
Vokietija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 200 mg buteliuke
Germany		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 400 mg buteliuke
Airija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 200 mg buteliuke

<u>ES / EEE</u> <u>valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros</u> <u>teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė</u> <u>forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Airija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 400 mg buteliuke
Italija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanina Hospira	200 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 200 mg buteliuke
Italija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanina Hospira	400 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 400 mg buteliuke
Portugalija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 200 mg buteliuke
Portugalija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 400 mg buteliuke
Ispanija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 200 mg buteliuke

<u>ES / EEE</u> <u>valstybē narē</u>	<u>Rinkodaros</u> <u>teisēs</u> <u>turētojas</u>	<u>Pareiškējas</u>	<u>(Sugavotas)</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė</u> <u>forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Ispanija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinē Karalystē	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti (švirkšti arba lašinti) į veną Vartoti į raumenis	po 400 mg buteliuke
Jungtinė Karalystė		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti į veną	po 200 mg buteliuke
Jungtinė Karalystė		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Jungtinė Karalystė	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Milteliai ir tirpiklis injekciniam arba infuziniam tirpalui ruošti	Vartoti į veną	po 400 mg buteliuke

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS NESUTEIKTI RINKODAROS TEISIŲ PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

TEICOPLANIN HOSPIRA IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

2005 m. bendrovė „Hospira UK“, vadovaudamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 28 straipsniu, pateikė paraiškas dėl preparato Teicoplanin Hospira 200 mg ir 400 mg miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui ruošti rinkodaros teisių suteikimo pagal decentralizuotą procedūrą. Pradinis preparatas Targocid 400 mg registruotas Vokietijoje nuo 1992 m. kovo 10 d. Pareiškėjas deklaravo esminį preparato panašumą į pradinį preparatą Targocid, nors ir pripažino glikopeptidų charakteristikų skirtumus. Dėl šios priežasties pareiškėjas atliko kelis ikiklinikinius tyrimus ir peržiūrėjo paskelbtą literatūrą apie teicoplanino pavienių sudedamųjų dalių biologinį aktyvumą. I fazės tyrimo rezultatais nepavyko įrodyti bendro vaisto poveikio farmakokinetinio lygiavertiškumo. Atlikus laisvo vaisto ploto po kreive (angl. *area under curve*, AUC) vertinimą, lygiavertiškumo taip pat nepavyko įrodyti. Pareiškėjas atliko biologinio lygiavertiškumo tyrimą, siekdamas pateikti daugiau informacijos apie farmakokinetines ir farmakodinamines charakteristikas ir įrodyti preparato saugumo ir veiksmingumo panašumą. Buvo manoma, kad pagal bendrą veikliosios medžiagos kiekį preparatai Teicoplanin Hospira ir Targocid yra palygintini, bet skiriasi TA-2 sudedamųjų dalių sudėtimi, ir tai lėmė svarbius prieštaravimus. Todėl procedūra buvo perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP). Pagrindinis svarstomas klausimas buvo nesėkmingas bandymas įrodyti, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra preparato Targocid generinis variantas. CHMP patvirtino klausimų pareiškėjui sąrašą.

1 klausimas. *Preparato Teicoplanin Hospira ir referencinio preparato Targocid sudėties skirtumai ir su šiais skirtumais susiję AUC verčių skirtumai aiškiai neįrodo, kad šie du preparatai iš esmės panašūs. Todėl pareiškėjo prašoma atsakyti ir išsamiai pagrįsti, ar nereikėtų atlikti preparato Teicoplanin Hospira ir naujojo preparato palyginamojo saugumo ir veiksmingumo tyrimo, siekiant gauti papildomų klinikinių duomenų, prieš suteikiant preparato rinkodaros teisę.*

1 fazė. Klinikinių tyrimų farmakokinetiniai ir farmakodinaminiai duomenys

Pareiškėjas pripažino, kad AUC vertė nuo 0 iki paskutinio kraujo mėginio ėmimo laiko (0-tlast) ir AUC didėjimo rodiklis (0-inf) buvo mažesni už priimtą intervalą ir parodė, jog šių dviejų preparatų bendro vaisto poveikio farmakokinetinės charakteristikos nelygiavertės. TA2 sudedamųjų dalių pusperiodžiai tarpusavyje susiję su lipofiliškumu ir, kadangi preparato Teicoplanin Hospira sudėtyje esančių sudedamųjų dalių, kurių pusperiodis yra ilgesnis, santykinis kiekis yra mažesnis, o sudedamųjų dalių, kurių pusperiodis yra trumpesnis, santykinis kiekis yra didesnis, bendras teicoplanino pašalinimas iš organizmo yra greitesnis, o galutinis AUC yra mažesnis. Atliktas jungimosi su baltymais vertinimas, kuris parodė, kad lyginant preparatus Targocid ir Teicoplanin Hospira, kiekvienos iš jų sudedamųjų dalių su baltymais nesusijungusi frakcija buvo iš esmės panaši, ir patvirtino, kad esant skirtingai preparatų sudedamųjų medžiagų sudėčiai, pavienės sudedamųjų dalių susijungimo su baltymais vertės nesiskyrė. Priimta manyti, kad su baltymais susijungęs vaistas negali daryti terapinio poveikio, o antimikrobinų medžiagų atveju, infekcijas gydo tik laisvas vaistas. Todėl antimikrobinų vaistų farmakokinetinių ir farmakodinaminių charakteristikų sąryšis priklauso nuo laisvo vaisto. Pareiškėjas ištyrė turimą veikliąją medžiagą (laisvo vaisto AUC) ir viso ir laisvo vaisto AUC ir minimalios inhibicinės koncentracijos (MIC) santykį ir padarė išvadą, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra bent ne mažiau veiksmingas nei preparatas Targocid. Buvo įvertintas farmakokinetinių duomenų kintamumo poveikis numatomam rezultatui (AUC/MIC santykiui), ir nors sudedamųjų dalių pasiskirstymas skyrėsi, šių dviejų preparatų bendros AUC/MIC santykio vertės yra panašios. Pasak pareiškėjo, tai rodo, kad jų terapinis poveikis yra iš esmės panašus. Pareiškėjas aptarė preparato Teicoplanin Hospira atitiktį monografijoms, teigdamas, jog siūlomos griežtesnės pavienių sudedamųjų medžiagų kontrolės priemonės reiškia, kad preparato Teicoplanin Hospira sudėtyje esanti veiklioji medžiaga atitinka abiejų monografijų reikalavimus, o pavienės sudedamosios medžiagos yra daug griežčiau kontroliuojamos. Sudedamųjų dalių sudėties kintamumas yra būdingas fermentacijos produktams, ir abiejų preparatų sudėtyje nustatytas visų pavienių sudedamųjų medžiagų kintamumas, nors jos visiškai atitinka Japonijos ir Europos specifikacijose nustatytas ribas. Atsižvelgdamas į tai, pareiškėjas padarė

išvadą, kad nedideli aktyvių frakcijų sudėties skirtumai neturėtų daryti poveikio vaisto *in vivo* saugumui ir veiksmingumui.

Ne klinikinių tyrimų rezultatai

Pareiškėjas įgyvendino didelės apimties tyrimų programą, siekdamas nustatyti preparato Teicoplanin Hospira aktyvumo prieš klinikinių požiūriu susijusias rūšis charakteristikas ir jas palyginti su Targocid, ir įrodė, kad preparatai Teicoplanin Hospira ir Targocid iš esmės panašiai veikia visas pavienes padermes ir rūšis. Dauguma šių dviejų preparatų MIC verčių buvo tolygios, o likę 10,2 % rezultatų sutapo vienoje dvigubai išskaidytos sekos atkarpoje (angl. *within one twofold dilution*). Tyrimas parodė, kad preparatų Teicoplanin Hospira ir Targocid biologinis aktyvumas yra lygiaverčiai ir todėl patvirtino, kad nedideli teicoplanino pavienių aktyviųjų sudedamųjų dalių sudėties skirtumai neturi įtakos biologiniam aktyvumui. Pareiškėjas taip pat aptarė atlikus neutropenija sergančios pelės šlaunies infekcijos modelio tyrimą gautus duomenis, tvirtindamas, jog rezultatai akivaizdžiai rodo, kad preparatai Teicoplanin Hospira ir Targocid vienodai veiksmingai mažina bakterijų kiekį ir patvirtino, kad pavienių sudedamųjų medžiagų santykinės sudėties skirtumai neturi įtakos preparato biologiniam aktyvumui.

Saugumo duomenys, gauti atlikus klinikinį tyrimą ir neklizinį toksiškumo tyrimą

Pareiškėjas teigė, kad teicoplanino dozavimo režimas yra iš anksto žinomas, todėl preparatą vartojant įprastinėmis klinikinėmis sąlygomis nuo dozės priklausantis toksiškumas rūpesčio nekelia. Preparato atsitiktinai perdozavus, nepageidaujamų reiškinių arba nukrypimų nuo normos nenustatyta. Fermentacijos proceso metu susidaranti susijusios medžiagos išsamiai apibūdintos, ir pareiškėjas atliko kelis toksiškumo tyrimus, kad įrodytų, jog preparato Teicoplanin Hospira ir pradinio preparato saugumo charakteristikos yra panašios. Apskritai, abiejų vaistinių preparatų sukeltų nepageidaujamų reiškinių bendras skaičius buvo panašus. Dauguma nustatytų nepageidaujamų reiškinių buvo nestiprūs ir manoma, kad jie nėra susiję su vaistų skyrimu. Pareiškėjas padarė išvadą, kad papildomų klinikinių tyrimų duomenų nereikia.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) nusprendė, kad su laisvu vaistu susijęs panašumas yra svarbus, o kalbant apie laisvo vaisto AUC, preparato Teicoplanin Hospira visų laisvų TA2 sudedamųjų dalių suma yra 13 % didesnė. Šie skirtumai rodo, kad preparatas Teicoplanin Hospira nėra preparato Targocid generinis variantas ir kad galimas poveikis vaisto saugumui tebėra neaiškus. CHMP pastebėjo, kad dėl siūlomų specifikacijų pavienių sudedamųjų dalių kontrolė yra daug griežtesnė, nei paprasčiausiai vadovaujantis monografijomis; tačiau tai neįrodo, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra preparato Targocid generinis variantas. CHMP atkreipė dėmesį į neutropenija sergančios pelės modelio tyrimą, kuris įrodė preparato veiksmingumą mažinant bakterijų kiekį ir jo biologinį lygiavertiškumą. Kalbant apie saugumą, atlikus tyrimą TEC062 gauti duomenys neparodė jokių preparato Teicoplanin Hospira ir Targocid skirtumų, tačiau dėl to, kad tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, negalima daryti tvirtų išvadų, nors ir nebuvo jokių užuominų apie šių dviejų preparatų saugumo charakteristikų skirtumus. Taigi, CHMP nuomone, dėl glikopeptidų sudedamųjų dalių koncentracijos skirtumo preparato Teicoplanin Hospira negalima laikyti preparato Targocid generiniu variantu, nors jo sudėtis atitinka Japonijos farmakopėjos monografiją ir Europos farmakopėjos monografijos projektą. CHMP paprašė pareiškėjo išsamiau aptarti deklaruojamą teiginį, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra preparato Targocid generinis variantas.

2 klausimas. *Pareiškėjo prašoma išsamiai pagrįsti, kodėl pateikto I fazės tyrimo nereikėtų laikyti nesėkmingu tyrimu.*

Pareiškėjas atsakė, kad I fazės tyrimo (TEC062), kuris pateiktas kartu su šia paraiška, nereikėtų laikyti nesėkmingu, nes jis atliktas vadovaujantis susijusiomis gairėmis ir atlikus patikrinimą nenustatyta jokių svarbių su tyrimo vykdymu susijusių pažeidimų. Pareiškėjas taip pat pateikė informacinį dokumentą, kuriame teigiama, kad atliekant tyrimą buvo matuojami kiti kritiniai veiksmingumo rodikliai, įskaitant farmakodinaminius duomenis, baltymų jungimąsi ir pagrindinių sudedamųjų dalių farmakokinetinių ir farmakodinaminių charakteristikų analizę, nes manoma, kad tik laisvas vaistas (su baltymais nesusijęs teicoplaninas) prisideda prie farmakodinaminio aktyvumo. Nors EMEA biologinio lygiavertiškumo gairėse teigiama, kad intraveninių preparatų biologinio lygiavertiškumo tyrimo atlikti nereikia, atlikus šį tyrimą gauta naudingos papildomos informacijos. Tyrimas nutrauktas pirma laiko dėl su saugumu susijusių

priešasčių, tačiau turimi teikoplanino farmakokinetiniai duomenys vis tiek buvo įvertinti tiek, kiek šie duomenys leido tai padaryti. Atsižvelgiant į gerąją klinikinę praktiką ir gautus duomenis, kurie patvirtina paraiškos dėl naujų vaistų dalies „Chemija, gamyba ir kontrolės priemonės“ (angl. *Chemistry, Manufacturing and Controls*, CMC) ir ne klinikinių tyrimų duomenis, tyrimo TEC062 negalima laikyti nesėkmingu tyrimu. CHMP nuomone, kalbant apie farmakodinaminius duomenis, tyrimas parodė, kad preparatų Teicoplanin Hospira ir Targocid baktericidinis aktyvumas kraujo serume yra panašus ir kad abiejų preparatų kiekvienos iš sudedamųjų dalių laisvo vaisto santykis buvo panašus. Tačiau laikomasi nuomonės, kad atsižvelgiant į bendrą preparatų panašumą, šie rezultatai neįrodo, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra preparato Targocid generinis variantas. Nuspręsta, kad šis klausimas dar neišspręstas ir kad jį reikia toliau nagrinėti.

3 klausimas. *Pareiškėjas turėtų aptarti laisvo vaisto AUC, o ne viso vaisto AUC post hoc analizės mokslinį pagrindą.*

Pareiškėjas aptarė laisvo vaisto AUC, o ne viso vaisto AUC *post hoc* analizės rezultatus. Visų pirma išnagrinėtos prie baltymų neprisijungusių teikoplanino sudedamųjų dalių kinetinės charakteristikos, kurios prisideda prie jo aktyvumo (TA₂₁₋₅). Nustatytos viso teikoplanino komplekso ir jo pavienių sudedamųjų dalių farmakokinetinės charakteristikos, ir sudedamųjų dalių analizė patvirtino, kad preparatų Teicoplanin Hospira ir Targocid TA₂ pavienių sudedamųjų dalių farmakokinetinės charakteristikos yra tokios pat. pavienių TA₂ sudedamųjų medžiagų dalelių farmakokinetinės savybės yra tokios pat. Pareiškėjas mano, kad svarbu išmatuoti laisvo vaisto AUC (kaip pagrindinių veikliųjų vaisto sudedamųjų medžiagų sumą). CHMP pritarė pareiškėjo atsakymui, kad vertinant farmakodinaminius duomenis, laisvo vaisto AUC yra svarbiausias farmakokinetinis parametras.

4 klausimas. *Pareiškėjas teigia klinikinėje praktikoje teikoplanino dozė koreguojama atsižvelgiant į gydymo kursą ir mažiausią vaisto koncentraciją kraujo serume, ypač gydant sunkias infekcijas. Pareiškėjas turėtų pateikti duomenų (pvz., rekomendacinius dokumentus), kurie patvirtintų, kad dozės koregavimas, atsižvelgiant į gydymo kursą, yra bendrai priimtina ir plačiai taikoma praktika.*

Pareiškėjas nurodė, kad tinkamas pradines užpildomąsias (angl. *loading*) teikoplanino dozes reikia laikyti privalomomis visiems pacientams, nepaisant jų inkstų funkcijos, kad būtų pasiekta pakankama gydomoji vaisto koncentracija organizme jau gydymo laikotarpio pradžioje. Vėliau svarbu stebėti vaisto koncentraciją organizme, siekiant užtikrinti, kad preparato dozės režimai būtų optimizuoti, ir rekomenduojama preparato dozė koreguoti taip, kad būtų užtikrinta ne mažesnė nei 20 mg/L teikoplanino koncentracija. Ne vienoje gairėse pritariama, kad reikia stebėti vaisto koncentraciją. Pareiškėjas padarė išvadą, kad yra daug naujų informacijos šaltinių, kuriuose rekomenduojama teikoplanino dozė koreguoti, atsižvelgiant į jo koncentraciją kraujyje ir kad siūlomoje preparato charakteristikų santraukoje (SPC) pateikiamos patikimos rekomendacijos, kaip pradėti pacientų, kuriems reikia teikoplanino, gydymą. CHMP pritarė pareiškėjo atsakymui, kadangi patvirtintas rekomendacinių dokumentų, kuriuose pritariama teikoplanino koncentracijos stebėjimui, tinkamumas.

5 klausimas. *Atsakant į susijusios valstybės narės 145-ą dieną pateiktas pastabas pareiškėjo atlikta post hoc analizė buvo grindžiama pavienių sudedamųjų dalių C_{max}/MIC arba AUC/MIC santykiais ir jų sumomis. Pareiškėjas turėtų pateikti analizę, pagrįstą visa (bendra) teikoplanino koncentracija kraujo plazmoje.*

Pareiškėjo nuomone, viso teikoplanino farmakokinetinių tyrimų rezultatai parodė, jog preparatų Teicoplanin Hospira ir Targocid didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) ir laikas, per kurį susidaro didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (T_{max}) iš esmės yra panašūs, o 90 % C_{max} pasikliautinu intervalas atitiko priimtino biologinio lygiavertiškumo ribas. Tačiau preparato Teicoplanin Hospira AUC (0-tlast) ir AUC (0-inf) buvo mažesni, o tai rodo, kad viso (susijungusio ir nesusijungusio su baltymais) vaisto poveikio farmakokinetinis lygiavertiškumas nepatvirtintas. Pareiškėjas apsvarstė visų penkių pavienių sudedamųjų dalių, laisvo vaisto AUC/MIC santykį, kadangi teikoplaninas stipriai jungiasi su baltymais, o preparato

biologinis aktyvumas daugiausia priklauso nuo laisvo vaisto dalies. Pareiškėjo nuomone, pavienių kiekvienos sudedamosios dalies santykių suma iš esmės yra tas pats, kaip viso teikoplanino santykis. CHMP atkreipė dėmesį į pareiškėjo duomenis ir sutiko, kad laisvas vaistas yra svarbesnis vaisto biologiniam aktyvumui, o todėl ir farmakodinaminį lygiavertiškumą geriau rodantis parametras.

6 klausimas. *Apskaičiuojant kiekvieną sudedamąją dalį buvo naudojamos Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komiteto (EUCAST) nepatvirtintos MIC vertės. Vietoj šių verčių reikėtų naudoti EUCAST patvirtinto viso (bendro) teikoplanino vertes.*

Pareiškėjas teigė, kad vaisto antimikrobinis stiprumas yra sudedamųjų dalių suma ir kad *in vitro* antibakterinis stiprumas nustatomas atliekant MIC tyrimą. Preparato Teicoplanin Hospira ir pradinio vaistinio preparato sudedamųjų dalių mišinys skiriasi, tačiau, pareiškėjo nuomone, neracionalu naudoti viso teikoplanino MIC vertes, siekiant įvertinti sudedamųjų dalių skirtingų proporcijų poveikį. Nors EUCAST nepatvirtino nė vieno antibakterinio vaisto sudedamųjų dalių MIC verčių, tai neturėtų būti priežastis šių verčių nenaudoti. CHMP pritarė pareiškėjo atsakymui ir nusprendė, jog šis klausimas išspręstas.

CHMP pripažino, kad preparato saugumas ir veiksmingumas ir jo bendrasis lygiavertiškumas įrodyti. Tačiau neirodytas tikslus aktyvumo lygis, kurį būtina nustatyti, siekiant pateikti rekomendacijas dėl preparato vartojimo. Todėl CHMP patvirtino toliau pateikiamą dar neišspręstų klausimų pareiškėjui sąrašą: „Pasibaigus diskusijai, atsižvelgdamas į sudėties bei nustatytus farmakokinetinius skirtumus, CHMP laikėsi nuomonės, kad buvo nepakankamai įrodyta, jog preparatas Teicoplanin Hospira yra preparato Targocid generinis variantas. Atsižvelgus į paraiškos teisinį pagrindą, CHMP pastebėta akivaizdi neigiama tendencija. Todėl pareiškėjo prašoma, atsižvelgus į CHMP nuomone, raštu ir (arba) pateikiant žodinį paaiškinimą, išsamiau pagrįsti, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra generinis preparato Targocid variantas.“ Pareiškėjas nusprendė žodžiu atsakyti į dar neišspręstų klausimų sąrašo klausimus. Bendrovė nepateikė naujų duomenų, bet dar kartą pakartojo anksčiau pateiktus argumentus. CHMP laikėsi nuomonės, kad atitiktis Europos farmakopėjos specifikacijoms automatiškai nepatvirtina, jog preparatas Teicoplanin Hospira yra generinis preparato Targocid variantas, ir tvirtino, kad siekiant preparato rinkodaros teisės, yra itin svarbu įrodyti šį teiginį.

Nuomonės pakartotinio svarstymo procedūra pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsnio 4 dalį

Atsakydamas į pateiktą sprendimo, jog preparato Teicoplanin Hospira negalima laikyti generiniu naujoviško vaisto Targocid variantu pagrindą, pareiškėjas pateikė prašymą pakartotinai apsvarstyti CHMP nuomonę ir aptarė kiekvieną iš trijų rekomendacijos nesuteikti rinkodaros teisių priežasčių.

1 priežastis. Pareiškėjas nepakankamai pagrindė, kodėl buvo neįvykdytos naujoviško vaisto specifikacijos.

CHMP atkreipė dėmesį į pareiškėjo atsakymą ir iš nacionalinių agentūrų gautų patarimų santrauką. Pareiškėjas tvirtino, kad paraiškas dėl generinių vaistų rinkodaros teisės teikiančios bendrovės neturi galimybės susipažinti su pradinių preparatų specifikacijomis, todėl jis bandė sukurti veikliąją vaisto medžiagą, kurios sudedamųjų dalių kiekiai būtų panašūs į preparato Targocid sudėtyje esančių sudedamųjų dalių kiekius. Pareiškėjo nuomone, sukurtas preparatas atitinka Europos vaistų kokybės ir sveikatos direktorato paskelbtos teikoplanino monografijos reikalavimus, tačiau nurodė, kad išsakyti pastabas dėl šios monografijos buvo pakviestas tik pradinio preparato rinkodaros teisės turėtojas, o į bendrovės „Hospira“ pateiktas pastabas nebuvo atsižvelgta. Pareiškėjas padarė išvadą, kad atsižvelgdami į teikoplanino sudedamąsias dalis ir jų santykinius kiekius, lipofiliškumą ir MIC vertes, daugelis specialistų laikosi nuomonės, jog klinikinėmis sąlygomis, teikoplaniną reikėtų laikyti vientisa medžiaga, nepaisant jos sudedamųjų dalių santykinio kiekio, nes farmakokinetinės charakteristikos skiriasi labai nedaug.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, jog siekiant, kad Teicoplanin Hospira būtų laikomas generiniu preparatu, glikopeptidų sudedamųjų dalių kiekių skirtumas turi būti priimtinas ir kad šis skirtumas negali lemti

saugumo ir (arba) veiksmingumo skirtumo. Abiejų preparatų sudėtyje yra tų pačių veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių, ir nepaisant šių sudedamųjų dalių santykių skirtumų, abu preparatai atitinka Europos farmakopėjos monografiją. Tačiau, nors šiomis monografijomis užtikrinama priimtina kokybė, jos neįrodo preparato terapinio lygiavertiškumo. Todėl reikia įrodyti, kad dėl veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių santykių skirtumų preparato veiksmingumas ir (arba) saugumas nesiskiria, ir CHMP laikosi nuomonės, kad pateiktų klinikinių ir neklinikinių tyrimų bei biologinio lygiavertiškumo bandymų duomenų nepakanka, kad būtų galima tai įrodyti. CHMP pripažįsta, kad naujoviško preparato specifikacijos yra konfidencialios, tačiau jo serijų analizė suteikia galimybę gauti apytikslę informaciją apie naujoviško preparato veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių kiekių kintamumą, o įvykdžius specifikacijas, atitinkančias šio kintamumo intervalo ribas, būtų užtikrintas preparatų lygiavertiškumas. Kadangi nustatyti preparato Teicoplanin Hospira sudėtyje esančių veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių kiekių santykiai nepatenka į šį intervalą, neįmanoma daryti išvados, kad preparatas yra lygiavertiškas, remiantis vien *in vitro* tyrimų duomenimis. Kalbant apie esamą literatūrą, kurioje daroma išvada, kad teikoplaniną reikėtų laikyti vientisa medžiaga, nepaisant jos sudedamųjų dalių santykinių kiekių, CHMP laikosi nuomonės, kad tai būtų buvę apsvaistytas rengiant Europos farmakopėjos monografiją. Be to, pareiškėjo atlikti MIC *in vitro* tyrimai nepakankamai tikslūs, kad būtų galima nustatyti šių dviejų preparatų skirtumus, nes veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių *in vitro* antibakterinis aktyvumas nepriklauso nuo jų lipofiliškumo, pasiskirstymo audiniuose ir klirensu.

2 priežastis. Neįrodytas kiekvienos iš sudedamųjų dalių biologinis lygiavertiškumas.

Pareiškėjas išsamiau neaptarė iš dalies baigtų biologinio lygiavertiškumo tyrimų, kuriais siekta įvertinti AUC ir Cmax, rezultatų, nes CHMP nuomone, dėl šio vaisto pobūdžio viso vaisto (bendras) AUC tinkamai neįrodytų preparato biologinio lygiavertiškumo. Kadangi CHMP nusprendė, kad laisvo vaisto AUC yra svarbiausias farmakokinetinis parametras ir kad svarbiausias farmakodinaminis mikrobiologinio ir klinikinio poveikio veiksnys yra AUC/MIC santykis, pareiškėjas padarė išvadą, kad svarbiausias farmakokinetinis ir farmakodinaminis parametras vertinant mikrobiologinį ir klinikinį poveikį yra laisvo vaisto AUC/MIC santykis. Atsižvelgdamas į tai, pareiškėjas tvirtino, kad sudedamųjų dalių laisvo vaisto AUC/MIC verčių suma pagrindžia palygintiną genetinio ir naujoviško preparatų aktyvumą. Pareiškėjas aptarė sudedamųjų dalių kiekių svyravimą ir pareiškė, kad teikoplanino biologinį lygiavertiškumą arba esminį panašumą su preparatu Teicoplanin geriausia vertinti, lyginant sudedamųjų dalių laisvo vaisto AUC/MIC verčių sumą. Teicoplanin Hospira TA2 sudedamųjų dalių sumos laisvo vaisto AUC/MIC santykis 2 % skyrėsi nuo Targodic vertės, o visi ikiklinikiniai MIC tyrimai kartu su pelės šlaunies modelio tyrimu ir identiški baktericido titrai kraujo serume pakartotinai patvirtinta, kad šių dviejų preparatų mikrobiologinis aktyvumas yra vienodas ir kad farmakodinamikos požiūriu, šie du preparatai gali būti laikomi lygiavertiškais. Todėl, pareiškėjo nuomone, preparatas Teicoplanin Hospira yra preparato Targocid generinis variantas.

CHMP atkreipė dėmesį į preparato Teicoplanin Hospira ir pradinio preparato farmakokinetinių, farmakodinaminių savybių ir saugumo lyginamuosius duomenis. Rezultatai rodo, kad kiekvienos teikoplanino sudedamosios dalies laisvo vaisto vertės buvo panašios. Tačiau laisvo vaisto AUC ir farmakokinetinių ir farmakodinaminių parametrų pagrįstumas ir tikslumas, vertinant generinį preparatą, nepatvirtinti ir šis metodas prieštarauja CHMP biologinio įsisavinamumo ir biologinio lygiavertiškumo gairėms. Veikliosios medžiagos pobūdis ir taikomas fermentacijos procesas gali lemti sudedamųjų dalių skirtumus ir paveikti vaisto lipofiliškumą, o kartu ir farmakokinetines savybes, ir iš tikrųjų farmakokinetiniai duomenys rodo, kad atsižvelgiant į AUC, biologinio lygiavertiškumo negalima nustatyti. Esant palygintinam laisvo vaisto AUC/MIC aktyvumui, negalima neatsižvelgti į galimus farmakokinetinius skirtumus arba biologinio lygiavertiškumo tyrimo rezultatus. Generinių vaistinių preparatų (įskaitant šį intraveninį teikoplanino preparatą) atveju biologinį lygiavertiškumą reikia įrodyti, kadangi pagrindžiamieji klinikinių tyrimų duomenys nėra pakankamai tikslūs, kad būtų galima nustatyti teikoplanino preparatų skirtumus. Be to, nepagrįstas MIC verčių iš 1986 m. paskelbtų duomenų naudojimas, o farmakokinetinių ir farmakodinaminių duomenų susiejimas su klinikiniais rezultatais ir tikimybė, kad bus pasiekti tam tikri tikslai, yra nepriimtina preparatų su apribotomis teisėmis atveju. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad nežinomi veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių farmakokinetiniai parametrai, kai preparatas skiriamas vaikams ir kad sudėties skirtumai gali lemti ryškesnius farmakokinetinius skirtumus vaikų organizme,

kadangi literatūroje nurodyta, jog preparato farmakokinetinės savybės suaugusiųjų ir vaikų organizme skiriasi.

3 priežastis. Pateiktų papildomų neklinikinių tyrimų duomenų ir baktericido koncentracijos kraujo serume duomenų nepakanka, siekiant tinkamai įrodyti, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra naujoviško preparato Targocid generinis variantas.

Pareiškėjas aptarė savo paraiškos teisinį pagrindą, teigdamas, kad tokią paraišką pripažino referencinė valstybė narė ir kitos valstybės narės, ir laikydamasis nuomonės, kad šio teisinio pagrindo reikalavimai buvo įvykdyti. Todėl pagal Pranešimą dėl biologinio įsisavinamumo ir biologinio lygiavertiškumo tyrimo vadovo (angl. *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*) (CPMP/EWP/QWP/1401/98) biologinio lygiavertiškumo tyrimo atlikti nereikia. Be TA2 sudedamųjų dalių kiekių skirtumo, kitų rūpestį keliančių klausimų dėl taikyto gamybos proceso, ypač priemaišų, nėra. Pareiškėjas tuomet apibrėžė veikliąją medžiagą, nuroydamas tarptautinį nepatentinį pavadinimą ir farmakopėjos monografijas, darydamas išvadą, kad preparatas Teicoplanin Hospira atitinka visus būtinus kriterijus, kad jį būtų galima pavadinti pradinio preparato generiniu variantu. Pareiškėjas toliau išsamiai aptarė pagrindžiamuosius ikiklinikinių tyrimų duomenis, apibūdindamas pateiktus tyrimus (du MIC tyrimus, atliktus naudojant kelis organizmus, neutropenija sergančios pelės šlaunies infekcijos modelį, ir pakartotinės dozės toksiškumo tyrimą su žiurkėmis). Pareiškėjas padarė išvadą, kad visi tyrimai patvirtina preparato Teicoplanin Hospira veiksmingumą ir saugumą ir kad jų rezultatai buvo panašūs į atlikus tyrimus su pradiniu preparatu gautus duomenis. Atliekant tyrimą su pelės šlaunies infekcijos modeliu, kuris pateiktas kaip giliai paslėptų infekcijų tyrimas, buvo lyginamos preparatų Teicoplanin Hospira ir Targocid įsiskverbimo į audinius charakteristikos. Taigi, nepaisydamas teisinio pagrindo, pareiškėjas mano, kad preparatas buvo sukurtas vadovaujantis visomis tinkamomis teikoplanino specifikacijomis ir kad papildomi neklinikinių tyrimų duomenys nebūtini. Visos veikliosios medžiagos sudedamosios dalys išsamiai apibūdintos ir iš anksto žinomos ir nėra jokių abejonių, kad preparato Teicoplanin Hospira pavienių veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių charakteristikos yra tokios pat kaip esančių preparato Targocid sudėtyje.

CHMP įvertino tyrimus ir padarė išvadą, kad preparato Teicoplanin Hospira ir pradinio vaisto MIC rezultatai yra panašūs ir kad nenustatyta jokio antibakterinio aktyvumo ar veiksmingumo skirtumo. Tačiau pastebėta, kad neišmatuota vaisto sudedamųjų medžiagų koncentracija audiniuose ir kad kalbant apie preparatų toksikologines savybes, neįmanoma padaryti išvados, ar jie yra palygintini, nes ištirti tik preparato Teicoplanin Hospira histopatologiniai duomenys. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad pareiškėjo atliktas tyrimas neįrodė preparatų Teicoplanin Hospira ir Targocid biologinio lygiavertiškumo ir kad MIC tyrimai nėra pakankamai tikslūs, kad būtų galima nustatyti su teikoplaninu susijusius šių dviejų preparatų skirtumus (t. y. jų sisteminio poveikio skirtumus), kadangi *in vitro* antibakterinis aktyvumas nepriklauso nuo veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių lipofiliškumo, pasiskirstymo audiniuose ir klirenso. Tyrimų su gyvūnais rezultatai nekeičia palyginamųjų farmakokinetinių duomenų, gautų atlikus klinikinį tyrimą, kurio metu vertinti preparatai su apribotomis teisėmis.

REKOMENDACIJOS NESUTEIKTI RINKODAROS TEISIŲ PAGRINDAS

Taigi, CHMP atkreipė dėmesį į tai, jog nepaisant to, kad preparatas Teicoplanin Hospira atitinka Europos farmakopėjos monografiją, jo kokybė skiriasi nuo naujoviško preparato veikliosios medžiagos sudedamųjų dalių, kadangi Teicoplanin Hospira neatitinka pradinio preparato specifikacijų, susijusių su pavienėmis glikopeptidų sudedamosiomis dalimis. Dėl preparatų Teicoplanin Hospira ir Targocid sisteminio poveikio skirtumų ir dėl to, kad nebuvo išmatuotas sudedamųjų dalių skirtumų poveikis vaisto koncentracijai audiniuose, CHMP padarė išvadą, kad nebuvo galima įrodyti jų biologinio lygiavertiškumo. Kadangi pateiktų papildomų neklinikinių tyrimų duomenų ir baktericido koncentracijos kraujo serume duomenų nepakanka, siekiant įrodyti, kad Teicoplanin Hospira yra generinis preparato Targocid variantas, CHMP nepakeitė savo ankstesnės nuomonės, kad paraiškai dėl šio preparato rinkodaros teisės pritarti negalima.

Kadangi

- preparatas Teicoplanin Hospira neatitinka pradinio preparato specifikacijų, susijusių pavienėmis glikopeptidų sudedamosiomis dalimis, ir nustatyta, kad jis nėra biologiškai lygiavertiškas pradiniam preparatui;

- pateiktų papildomų ne klinikinių tyrimų duomenų ir baktericido koncentracijos kraujo serume duomenų nepakanka, siekiant tinkamai įrodyti, kad preparatas Teicoplanin Hospira yra generinis preparato Targocid variantas;

CHMP rekomendavo nesuteikti preparato Teicoplanin Hospira ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą) rinkodaros teisių.