

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMU, ZĀĻU FORMU, STIPRUMU, LIETOŠANAS VEIDU, PIETEIKUMA
IESNIEDZĒJU DALĪBVALSTĪS SARAĶSTS**

Eiropas Savienības/Eiro pas Ekonomiskās zonas dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Pieteikuma iesniedzējs	(Piešķirtais) nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids	Saturs (koncentrācija)
Austrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	200 mg/flakons (66,7 mg/ml)
Austrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā karaliste	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	400 mg/flakons (133,4 mg/ml)
Vācija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	200 mg/flakons
Vācija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai	400 mg/flakons

<u>Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomiskās zonas dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
						lietošanai	
Īrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	200 mg/flakons
Īrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	400 mg/flakons
Itālija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanina Hospira	200 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	200 mg/flakons
Itālija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW,	Teicoplanina Hospira	400 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai)	400 mg/flakons

<u>Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomiskās zonas dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
		Apvienotā Karaliste			pagatavošanai	Intramuskulārai lietošanai	
Portugāle		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	200 mg/flakons
Portugāle		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	400 mg/flakons
Spānija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	200 mg/flakons
Spānija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para	400 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai	Intravenozai lietošanai (injekcijai vai	400 mg/flakons

<u>Eiropas Savienības/Eiropas Ekonomiskās zonas dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
		Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	solución inyectable o para perfusión		infūziju šķīduma pagatavošanai	infūzijai) Intramuskulārai lietošanai	
Apvienotā Karaliste		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai	200 mg/flakons
Apvienotā Karaliste		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Apvienotā Karaliste	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai	400 mg/flakons

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN ATTEIKUMA PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

TEICOPLANIN HOSPIRA UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

2005. gadā uzņēmums *Hospira UK* iesniedza pieteikumus decentralizētajai procedūrai attiecībā uz zālēm *Teicoplanin Hospira* 200 mg un 400 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 28. pantu. Oriģinālpreparāts *Targocid* 400 mg ir reģistrēts Vācijā kopš 1992. gada 10. marta. Pieteikuma iesniedzējs norādīja uz būtisku līdzību ar novatora zālēm *Targocid*, neraugoties uz glikopeptīdu profila atšķirību atzīšanu. Tādēļ pieteikuma iesniedzējs veica preklīnisku pētījumu sēriju un izskatīja publicēto literatūru par teikoplanīna individuālo subkomponentu bioloģisko aktivitāti. Pirmās fāzes pētījuma rezultāti nespēja parādīt summārās zāļu iedarbības farmakokinētisko (PK) ekvivalenci. Turklāt nesaistīto zāļu laukuma zem plazmas koncentrācijas-laika liknes (AUC) novērtēšana arī nespēja parādīt ekvivalenci. Pieteikuma iesniedzējs veica bioekvivalences pētījumu, lai iegūtu papildu informāciju par farmakokinētiku/farmakodinamiku (PK/PD) un parādītu līdzīgu nekaitīgumu un iedarbību. Uzskatīja, ka *Teicoplanin Hospira* un *Targocid* ir salīdzināmas kopējā aktīvā zāļu sastāva ziņā, bet atšķiras TA-2 subkomponentu uzbūvē, kas izraisīja būtiskākos iebildumus. Tādēļ procedūra tika nodota izskatīšanai CHMP. Galvenais izskatāmais jautājums bija nespēja parādīt, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenēriskais *Targocid* preparāts. CHMP pieņēma pieteikuma iesniedzējam adresētu jautājumu sarakstu.

1. jautājums – atšķirības divu zāļu uzbūvē un izrietošās atšķirības starp AUC vērtībām skaidri neparāda, ka *Teicoplanin Hospira* un atsauces zāles *Targocid* ir pēc būtības līdzīgas. Tādēļ pieteikuma iesniedzējam tiek prasīts pilnībā pamatot, vai papildu klīniskie dati ir vai nav nepieciešami nekaitīguma un iedarbības salīdzinoša pētījuma formā ar novatora zālēm, pirms zālēm tiek piešķirta reģistrācijas apliecība.

1. fāzes klīniskā farmakokinētika/farmakodinamika

Pieteikuma iesniedzējs atzina, ka AUC 0-tlast un AUC 0-inf ir zemāki par pieņemto diapazonu, norādot, ka abas zāles nebija farmakokinētiski (PK) ekvivalentas summārās zāļu iedarbības ziņā. TA2 komponentu pusizdalīšanās laiki korelē ar to lipofilitāti un, ņemot vērā, ka *Teicoplanin Hospira* satur proporcionāli mazāk subkomponentu ar garāku pusizdalīšanās laiku un proporcionāli vairāk subkomponentu ar īsāku pusizdalīšanās laiku, kopējā summārā teikoplanīna izdalīšanās ir ātrāka un rezultējošais AUC ir mazāks. Proteīna saistīšana tika novērtēta, parādot, ka katras subkomponentes atbrīvotā frakcija bija būtībā līdzīga gan *Targocid*, gan *Teicoplanin Hospira* un apstiprināja, ka subkomponentu individuālās proteīna saistīšanas vērtības nemainījās atšķirīgas komponentu uzbūves gadījumā. Ir atzīts, ka saistītas zāles nav izmantojamas, lai uzrādītu to terapeitisko iedarbību, un, ka tikai nesaistītas pretmikrobu zāles ārstē infekcijas. Tādēļ farmakokinētikas/farmakodinamikas (PK/PD) attiecības pretmikrobu zālēm pamatojas uz nesaistītām zālēm. Pieteikuma iesniedzējs pārbaudīja abas pieejamās aktīvās zāles (nesaistītais AUC) un pilnās zāles, kā arī nesaistīto AUC/MIC (inhibīcijas minimālā koncentrācija), secinot, ka *Teicoplanin Hospira* ir vismaz tikpat iedarbīgas kā *Targocid*. Tika novērtēta farmakokinētikas mainības ietekme uz paredzamo iznākumu (AUC/MIC), un pat ar atšķirībām subkomponentu izplatībā kopējās AUC/MIC vērtības abām zālēm ir līdzīgas. Saskaņā ar pieteikuma iesniedzēja teikto, tas liecina par būtībā līdzīgu terapeitisku iznākumu. Pieteikuma iesniedzējs iztīrāja *Teicoplanin Hospira* atbilstību monogrāfijām, paziņojot, ka piedāvāto individuālo komponentu stingrākas pārbaudes nozīmē, ka *Teicoplanin Hospira* izmantotā aktīvā farmaceitiskā viela atbilst abu monogrāfiju prasībām un ka individuālās komponentes tiek kontrolētas daudz vairāk. Subkomponentu uzbūvē redzētais mainīgums ir raksturīgs fermentācijas zālēm, un abas zāles uzrāda mainīgumu visās individuālajās komponentēs, lai arī paliekot labām Japānas farmakopejas (JP) un Eiropas specifikāciju izpratnē. Pamatojoties uz to, pieteikuma iesniedzējs secināja, ka nelielu aktīvo frakciju uzbūves variāciju spēja ietekmēt zāļu nekaitīgumu un iedarbību *in vivo* ir maz ticama.

Neklīnisko pētījumu rezultāti

Pieteikuma iesniedzējs uzsāka plašu pētījumu programmu, lai raksturotu *Teicoplanin Hospira* aktivitāti salīdzinājumā ar *Targocid* attiecībā pret klīniski svarīgām sugām un demonstrētu būtisku *Teicoplanin Hospira* līdzību ar *Targocid* pret visiem atsevišķajiem celmiem un sugām. Lielākā daļa MIC vērtību bija identiskas abām zālēm, un atlikušie 10,2 % rezultātu bija vienā dubultā atšķaidījumā. Pētījuma veicēji

secināja, ka *Teicoplanin Hospira* bioloģiskā aktivitāte ir ekvivalenta *Targocid* bioloģiskajai aktivitātei, un līdz ar to apstiprināja, ka mazsvarīgās atšķirības teikoplanīna individuālo aktīvo komponentu uzbūvē neietekmē bioloģisko aktivitāti. Pieteikuma iesniedzējs arī iztīrēja datus no neitropēnisku peļu augšstilba infekcijas pētījuma, pierādot, ka rezultāti skaidri parāda, ka *Teicoplanin Hospira* un *Targocid* bija vienādi iedarbīgas, samazinot baktēriju skaitu, un apstiprinot, ka atšķirības individuālo komponentu relatīvajā uzbūvē neietekmē zāļu bioloģisko aktivitāti.

Nekaitīguma dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos un neklīniskajos toksicitātes pētījumos

Pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka teikoplanīna lietošanas shēma ir prognozējama, tādēļ devas atkarīgā toksicitāte nav nozīmīga standarta klīniskajā lietošanā. Nejaušas pārdozēšanas gadījumā netika konstatētas nelabvēlīgas blakusparādības vai patoloģijas. Fermentācijas procesā radušās radniecīgās vielas ir labi dokumentētas, un pieteikuma iesniedzējs uzsāka toksicitātes pētījumu programmu, lai parādītu oriģinālpreparātam līdzīgu nekaitīguma profilu. Kopumā summārais novēroto nevēlamo blakusparādību skaits bija līdzīgs abām zālēm. Lielākā daļa novēroto nevēlamo blakusparādību bija vieglas intensitātes un netika uzskatītas par saistītām ar zāļu lietošanu. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka papildus klīniskie dati nav nepieciešami.

CHMP uzskatīja, ka līdzība attiecībā pret nesaistītajām zālēm ir svarīga un, ka attiecībā pret nesaistīto AUC, visu nesaistīto TA2 subkomponentu summa *Teicoplanin Hospira* ir par 13 % lielāka. Šīs atšķirības norāda, ka *Teicoplanin Hospira* nav ģenēriskas *Targocid* preparāts un iespējamā ietekme uz zāļu nekaitīgumu vēl aizvien nav zināma. CHMP atzīmēja, ka piedāvātās specifikācijas izraisa būtiski lielāku individuālo subkomponentu kontroli nekā, ja tās būtu vienkārši saskaņā ar monogrāfijām, tomēr tās nenosaka, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenērisks *Targocid* preparāts. CHMP ņēma vērā pētījumu ar neitropēniskajām pelēm, kas demonstrēja iedarbību, samazinot baktēriju skaitu un demonstrējot bioloģisku ekvivalenci. Attiecībā uz nekaitīgumu, dati par TEC062 pētījumu parādīja, ka nav atšķirības starp *Teicoplanin Hospira* un *Targocid*, tomēr priekšlaicīga pētījuma beigšana neļauj izdarīt pamatotus secinājumus, lai gan te nebija norādījumu par jebkādu atšķirīgu nekaitīguma profilu abām zālēm. CHMP uzskata, ka atšķirība glikopeptīdu subkomponentu koncentrācijā neļauj *Teicoplanin Hospira* uzskatīt par ģenērisku *Targocid* preparātu, lai gan uzbūve ir saskaņā ar JP un Eiropas farmakopejas monogrāfijas uzmetumu. CHMP lūdza pieteikuma iesniedzēju turpināt pārrunas par viņu prasību, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenērisks *Targocid* preparāts.

2. jautājums – pieteikuma iesniedzējam tiek lūgts pilnībā pamatot, kādēļ iesniegtais pirmās fāzes pētījums nebūtu uzskatāms par nesekmīgu pētījumu.

Pieteikuma iesniedzējs atbildēja, ka pirmās fāzes pētījums (TEC062), kas iesniegts šā pieteikuma atbalstam, nebūtu jāuzskata par nesekmīgu pētījumu, jo tas bija veikts saskaņā ar attiecīgajām vadlīnijām un pārbaudē netika atklāti būtiski fakti, kas būtu saistīti tieši ar pētījuma veikšanu. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza arī apkopojošu dokumentu, kurā paziņoja, ka citi rādītāji, tostarp farmakodinamika, saistīšanās ar olbaltumvielām un galveno subkomponentu PK un PD analīze, tika mērīti pētījumā, jo tiek uzskatīts, ka tikai nesaistītās zāles (ar olbaltumvielām nesaistīts teikoplanīns) veicina farmakodinamisko aktivitāti. Lai arī EMEA vadlīnija par bioekvivalenci nosaka, ka bioekvivalences pētījums netiek prasīts intravenozām (i.v.) zālēm, šis pētījums sniedza noderīgu papildu informāciju. Pētījums tika pārtraukts agrāk nekaitīguma apsvērumu dēļ, bet pieejamie teikoplanīna farmakokinētikas dati tomēr tika vērtēti kā dati, kas būtu atzīstami. Raugoties no labas klīniskās prakses (GCP) un izstrādāto to datu nosacījumu viedokļa, kas atbalsta ķīmijas, ražošanas un kontroles prasībām (CMC) atbilstošos datus un neklīniskos datus, TEC062 nebūtu jāuzskata par nesekmīgu pētījumu. CHMP uzskata, ka attiecībā uz farmakodinamiku pētījums parādīja, ka seruma baktericīdā aktivitāte bija līdzīga abām zālēm – *Teicoplanin Hospira* un *Targocid* – un ka nesaistīto zāļu proporcija katrai subkomponentei bija līdzīga abām zālēm. Tomēr, ņemot vērā visaptverošu līdzību, šie rezultāti nav uzskatāmi par tādiem, kas parāda, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenērisks *Targocid* preparāts. Strīdīgais jautājums netika uzskatīts par izšķirtu un prasa turpmāku izskatīšanu.

3. jautājums – pieteikuma iesniedzējam jāiztīrā zinātniskais pamatojums summārā AUC analīzes vietā veiktajai nesaistītā AUC post hoc analīzei.

Pieteikuma iesniedzējs izklāstīja drīzāk nesaistītā *UAC post hoc* analīzes rezultātus nekā summārā *AUC* rezultātus. Jo īpaši tika izmeklēta teikoplanīna subkomponentu ar proteīnu nesaistītā kinētika, kas veicina to aktivitāti (*TA2₁₋₅*). Teikoplanīna farmakokinētika tika noteikta abiem: summārajam kompleksam un atsevišķām komponentēm, un subkomponentu analīzes apstiprināja, ka individuālo *TA2* subkomponentu farmakokinētika ir identiska gan *Teicoplanin Hospira*, gan *Targocid*. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja to par saistītu ar nesaistīto zāļu *AUC* mērīšanu (kā nozīmīgāko aktīvo zāļu summu). *CHMP* apstiprināja pieteikuma iesniedzēja atbildi, ka no farmakodinamikas viedokļa nesaistītais *AUC* ir vissvarīgākais *PK* rādītājs.

4. jautājums – pieteikuma iesniedzējs paziņo, ka klīniskajā praksē teikoplanīna deva pielāgota klīniskajai gaitai un koncentrācijas serumā ieplakām, jo īpaši smagu infekciju gadījumā. Pieteikuma iesniedzējam vajadzētu sagatavot datus (piemēram, vadlīnijas), parādot, ka devas pielāgošana klīniskajai gaitai ir vispārpieņemta un tiek praktizēta.

Pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka atbilstoši palielinātām devām jātiek uzskatītām par saistošām visiem pacientiem neatkarīgi no nieru darbības īpatnībām, lai sasniegtu terapeitiski būtiskas koncentrācijas agrīnā ārstēšanas periodā. Turklāt terapeitiska zāļu uzraudzība ir svarīga, lai nodrošinātu devu režīmu optimizāciju, un ir ieteicams uzraudzīt teikoplanīnu un pielāgot dozējumu, lai nodrošinātu ieplaku līmeņus vismaz 20 mg/l. Daudzas vadlīnijas atbalsta uzraudzību. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka ir daudz jaunu atsauču, kas iesaka, ka teikoplanīna deva ir pielāgota, pamatojoties uz līmeņiem asinīs, un ka norādes piedāvātajā zāļu aprakstā veido būtisku pamatu to pacientu ārstēšanas vadībai, kuriem nepieciešams teikoplanīns. *CHMP* pieņēma pieteikuma iesniedzēja atbildi, jo iesniegtās vadlīnijas, kas atbalstīja teikoplanīna uzraudzību, tika uzskatītas par būtiskām.

5. jautājums – *post hoc* analīze, kuru veica pieteikuma iesniedzējs atbildē uz dalībvalstu 145. dienas komentāriem pamatojās uz individuālo C_{max}/MIC (maksimālā koncentrācija/inhibīcijas minimālā koncentrācija) vai AUC/MIC proporcijām, kas tika noteiktas katrai subkomponentei un tad summētas. Pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz analīze, kuras pamatā ir visa (summārā) teikoplanīna koncentrācija plazmā.

Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka visa teikoplanīna *PK* rezultāti parādīja, ka C_{max} un T_{max} (maksimālais laiks) *Teicoplanin Hospira* un *Targocid* bija būtiski līdzīgi un ka maksimālās koncentrācijas (C_{max}) 90% *CI* (ticamības intervāls) bija bioekvivalences pieņemamības diapazonā. Tomēr $AUC_{0-tlast}$ un AUC_{0-inf} bija zemāki *Teicoplanin Hospira*, norādot, ka *PK* ekvivalence netika parādīta summārajai (saistītajām un nesaistītajām) zāļu iedarbībai. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka AUC/MIC proporcija individuāli visām piecām subkomponentēm, nesaistītajām zālēm kā teikoplanīnam ir plaši saistīta ar proteīnu un ka bioloģiskā zāļu aktivitāte galvenokārt ir atkarīga no nesaistīto zāļu komponentes. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka katrai subkomponentei noteikto individuālo proporciju summa pēc būtības ir tāda pati, kāda ir noteikta summārajam teikoplanīnam. *CHMP* ņēma vērā pieteikuma iesniedzēja datus un piekrita, ka nesaistītās zāles ir svarīgākas bioloģiskajai aktivitātei un tādēļ ir labāks rādītājs, lai demonstrētu “farmakodinamisko” ekvivalenci.

6. jautājums – *MIC* vērtības, ko lieto katras subkomponentes aprēķinos, nav apstiprinājusi Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komiteja (*EUCAST*). To vietā ir jālieto *EUCAST* paziņotās vērtības visam (summārajam) teikoplanīnam.

Pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka zāļu pretmikrobu iedarbība ir tās sastāvdaļu summa un ka *in vitro* pretmikrobu iedarbība ir vispāratzīti nosakāma, izmantojot *MIC* testēšanu. *Teicoplanin Hospira* piemīt no oriģinālajām zālēm atšķirīgs subkomponentu maisījums; tomēr pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka nav pamatota summārā teikoplanīna inhibīcijas minimālo koncentrāciju (*MIC*) lietošana, lai novērtētu atšķirīgo subkomponentu proporciju ietekmi. Kamēr *EUCAST* apstiprinātas subkomponentu *MIC* nav pieejamas katram antibakteriālajam līdzeklim, tas nevar būt arguments pret to lietošanu. *CHMP* piekrita pieteikuma iesniedzēja atbildei un uzskatīja jautājumu par atrisinātu.

CHMP atzina, ka ir noteikts nekaitīgums un iedarbība, kā arī vispārīgā ekvivalence. Taču nav noskaidrots precīzs aktivitātes līmenis, kam jābūt noteiktam, lai varētu ierosināt rekomendācijas lietošanai. Tādēļ CHMP apstiprināja šādu pieteikuma iesniedzējam adresētu risināmo jautājumu sarakstu. “Sekojošā apspriedēm un ņemot vērā atšķirības uzbūvē un parādītās farmakokinētikas atšķirības, CHMP uzskatīja, ka nav pietiekami parādīts, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenēriskais *Targocid* preparāts. ņemot vērā pieteikuma juridisko pamatu, CHMP novēroja izteikti negatīvu tendenci. Tādēļ pieteikuma iesniedzēju lūdz papildus pamatot, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenēriskais *Targocid* preparāts rakstveida un/vai mutvārdu paskaidrojumā, ņemot vērā CHMP viedokli. Pieteikuma iesniedzējs nolēma atbildēt uz risināmo jautājumu sarakstā minētajiem jautājumiem mutvārdu paskaidrojuma laikā. Uzņēmums nesniedza jaunus datus, bet gan vairākkārt atkārtoja agrākos argumentus. CHMP uzskatīja, ka atbilstība Eiropas farmakopejas specifikācijai, nenozīmē, ka *Teicoplanin Hospira* automātiski ir ģenēriskais *Targocid* preparāts, un aizstāvēja uzskatu, ka tā demonstrēšana ir izšķiroša apstiprināšanai.

Atkārtotas pārbaudes procedūra saskaņā ar grozītās Direktīvas Nr. 2001/83/EK 32. panta 4. punktu.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza lūgumu CHMP viedokļa atkārtotai pārbaudei, atsaucoties uz pamatojumiem, kas atbalsta lēmumu, ka *Teicoplanin Hospira* nevar tikt uzskatīts par ģenērisku oriģinālā *Targocid* preparātu, un izteica viedokli par trijiem atteikuma piešķirt reģistrācijas apliecību pamatojumiem.

1. pamatojums: pieteikuma iesniedzējs nepietiekami pamatoja, kādēļ netika ievērotas novatora specifikācijas.

CHMP ņēma vērā pieteikuma iesniedzēja atbildi un no valsts aģentūrām saņemto padomu kopsavilkumu. Pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka ģenērisko zāļu pieteikuma iesniedzējiem nav pieejas oriģinālpreparāta specifikācijām un ka tādēļ tas mēģināja attīstīt aktīvās farmaceitiskās vielas (API) saturošas subkomponentes līmeņos, kas ir vērojami *Targocid*. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka iegūtās zāles ir saskaņā ar Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāta (EDQM) publicēto teikoplanīna monogrāfiju, bet konstatēja, ka tikai oriģinālpreparāta reģistrācijas apliecības īpašnieks bija uzaicināts komentēt šo monogrāfiju un ka *Hospira* iesniegtie komentāri netika pieņemti. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka, ņemot vērā teikoplanīna subkomponentes un to relatīvos daudzumus, lipofilitāti un inhibīcijas minimālās koncentrācijas, daudzi eksperti uzskata, ka klīniskajos ietvaros teikoplanīns būtu jāuzskata kā vienots veselums, neraugoties uz relatīvajiem subkomponentu līmeņiem, jo atšķirības PK raksturojumos ir mazas.

CHMP ņēma vērā, ka lai *Teicoplanin Hospira* varētu uzskatīt par ģenēriskām zālēm, ka atšķirībai glikopeptīdu subkomponentu daudzumos jābūt pieņemamai un ka šī atšķirība nedrīkst izraisīt nekaitīguma un/vai iedarbības atšķirības. Abas zāles ietver tās pašas subkomponentes un, neraugoties uz atšķirībām subkomponentu proporcijā, atbilst Eiropas farmakopejas (*Ph. Eu.*) monogrāfijai. Tomēr, lai arī šādas monogrāfijas nodrošina pieņemamu kvalitāti, tās nenodrošina terapeitisku ekvivalenci. Tādēļ ir jābūt parādītam, ka subkomponentu proporciju atšķirības nepārvēršas iedarbības un/vai nekaitīguma atšķirībās, un CHMP uzskata, ka iesniegtie klīniskie un neklīniskie dati un bioekvivalences pētījumi ir nepietiekami, lai to parādītu. CHMP atzīst, ka novatora specifikācijas ir konfidenciālas, tomēr novatora zāļu sēriju analizēšana radīs ieskatu novatora subkomponentu līmeņu mainīgumā un, sasniedzot specifikācijas šajā mainīguma diapazonā, varētu nodrošināt ekvivalenci. Tā kā *Teicoplanin Hospira* novērotās proporcijas ir ārpus šā diapazona, ekvivalenci nevar pieņemt, pamatojoties vienīgi uz *in vitro* datiem. ņemot vērā pieejamo literatūru, kurā secināts, ka *Teicoplanin Hospira* jātraktē kā vienots veselums, neraugoties uz subkomponentu relatīvajiem līmeņiem, CHMP uzskata, ka tas varētu būt secināts *Ph. Eur.* monogrāfijas attīstības laikā. Visbeidzot, pieteikuma iesniedzēja veiktie *in vitro* MIC pētījumi nav pietiekami jutīgi lai noteiktu jebkuras atšķirības starp abām zālēm, jo *in vitro* antibakteriālā aktivitāte ir neatkarīga no lipofilitātes, izplatības audos un subkomponentu klīrensa.

2. pamatojums: bioekvivalence nav uzrādīta katrai subkomponentei.

Pieteikuma iesniedzējs neturpināja pārrunāt daļēji pabeigtos bioekvivalences pētījumus, novērtējot *AUC* un *C_{max}*, jo CHMP uzskatīja, šo zāļu īpašību dēļ pilno zāļu (summārais) *AUC* nav piemērots bioekvivalences

demonstrēšanai. Tā kā *CHMP* uzskatīja, ka nesaistītais *AUC* ir vissvarīgākais *PK* rādītājs un ka mikrobioloģiskā un klīniskā iznākuma dominējošais farmakodinamikas izraisītājs ir *AUC/MIC*, pieteikuma iesniedzējs secināja, ka vissvarīgākais *PK/PD* rādītājs, lai novērtētu mikrobioloģisko un klīnisko iznākumu, ir nesaistītais *AUC/MIC*. Tādēļ pieteikuma iesniedzējs pierādīja, ka subkomponentu nesaistīto *AUC* summa ir pamatoti salīdzināma ar ģenērisko zāļu un novatora zāļu aktivitāti. Pieteikuma iesniedzējs iztirzāja subkomponentu līmeņu variācijas un paziņoja, ka bioekvivalence vai līdzība *Teicoplanin* ir vislabāk novērtēta, salīdzinot nesaistīto *AUC/MIC* summu subkomponentēm. *Teicoplanin Hospira TA2* subkomponentu nesaistīto *AUC/MIC* summa, kas bija 2 % robežās no *Targocid* vērtības, un preklīnisko *MIC* pētījumu, kas tika kombinēti ar peļu augšstilbu pētījumu un identisku baktericīda seruma titru kopsummu, sniedz atkārtotu novērtējumu, ka divu zāļu mikrobioloģiskā aktivitāte ir vienāda un, ka farmakodinamiski abas zāles var uzskatīt par identiskām. Tāpēc pieteikuma iesniedzējs uzskata *Teicoplanin Hospira* par ģenērisku *Targocid* preparātu.

CHMP ņēma vērā datus, salīdzinot *PK*, *PDD* un nekaitīgumu *Teicoplanin Hospira* un oriģinālpreparātam. Rezultāti parādīja, ka nesaistītās zāles katrai teikoplanīna subkomponentei bija līdzīgas. Tomēr nesaistīto netika noteikta *AUC* un *PK/PD* rādītāju ticamība un jutīgums ģenērisko zāļu novērtēšanā, un šī pieeja bija pretrunā ar *CHMP* vadlīniju par biopieejamības un bioekvivalences izpēti. Aktīvās vielas īpašības un lietotais fermentācijas process var izraisīt subkomponentu atšķirības, ietekmējot zāļu lipofilitāti un arī *PK* un, turklāt *PK* dati tiešām apstiprināja, ka attiecībā uz *AUC* bioekvivalenci nevar parādīt. Salīdzināma nesaistītā *AUC/MIC* aktivitāte nevar atcelt jautājumu par iespējamām *PK* atšķirībām vai bioekvivalences pētījuma iznākumu. Ģenēriskajām zālēm, tostarp šai intravenozajai teikoplanīna formai, jābūt parādītai bioekvivalencei, jo apstiprinotie klīniskie dati nav pietiekami jutīgi, lai noteiktu formas atšķirības. Turklāt 1984. gadā publicētu *MIC* datu lietošana nav atbalstāma, kā arī nav pieņemama *PK/PD* korelēšana ar klīnisko rezultātu un iespēja sasniegt atsevišķus mērķus mainītām zālēm. *CHMP* ņēma vērā arī to, ka subkomponentu *PK* rādītāji nav zināmi bērniem un ka uzbūves atšķirības var izraisīt izteiktākas *PK* atšķirības bērniem, jo literatūras dati norāda uz *PK* atšķirībām pieaugušajiem un bērniem.

3. pamatojums: turklāt iesniegtie papildus neklīniskie un seruma baktericīditātes dati nav uzskatāmi par pietiekamiem, lai adekvāti parādītu, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenērisks novatora *Targocid* preparāts.

Pieteikuma iesniedzējs iztirzāja viņu pieteikuma tiesisko pamatu, paziņojot, ka to akceptēja atsauces dalībvalsts un citas dalībvalstis, un uzskatīja, ka šī juridiskā pamata prasības ir izpildītas. Tādēļ saskaņā ar Piezīmi par ieteikumiem par biopieejamības un bioekvivalences pētīšanu (*CMPM/EWP/QWP/1401/98*) bioekvivalences pētījums nav nepieciešams. Izņemot *TA2* subkomponentu līmeņu atšķirības, nav bažu par piemēroto ražošanas procesu un jo īpaši par noteikumiem par piesārņojumiem. Pieteikuma iesniedzējs definēja aktīvās vielas, atsaucoties uz starptautisko nepatentēto nosaukumu (*INN*) un farmakopejas monogrāfijām, secinot, ka *Teicoplanin Hospira* atbilst visiem kritērijiem, kas nepieciešami, lai to noteiktu par oriģinālpreparāta ģenēriskām zālēm. Pieteikuma iesniedzējs turpmāk detalizēti iztirzāja apstiprinotus preklīniskos datus, aprakstot iesniegtos pētījumus (divus *MIC* pētījumus, izmantojot daudz organismu; neitropēnisku peļu augšstilba infekcijas modeli un atkārtoto devas toksicitātes pētījumu ar žurkām). Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka visi pētījumi apstiprina *Teicoplanin Hospira* iedarbību un nekaitīgumu un ka rezultāti ir līdzīgi tiem, ko ieguva oriģinālpreparāta gadījumā. Peļu augšstilba infekcijas modeļa pētījums bija uzskatīts par reprezentatīvu dziļām infekcijām un sniedza salīdzinājumu par *Teicoplanin Hospira* un *Targocid* spēju iespiesties audos. Noslēgumā, neievērojot juridisko pamatu, pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka zāles ir attīstītas saskaņā ar visiem teikoplanīna atbilstīgajiem noteikumiem un ka nav nepieciešami papildu neklīniskie pētījumi. Visas subkomponentes ir labi raksturotas un viegli identificējamās un nav šaubu, ka katrai individuālajai *Teicoplanin Hospira* subkomponentei ir tādas pašas īpašības kā *Targocid*.

CHMP novērtēja pētījumus un secināja, ka *MIC* rezultāti bija līdzīgi *Teicoplanin Hospira* un oriģinālpreparātam un ka nav novērotas antibakteriālās aktivitātes vai antibakteriālā iedarbīguma atšķirības. Tomēr tika atzīmēts, ka nebija mērīta zāļu komponentu koncentrācija audos un ka, analizējot toksikoloģiju, nevarēja secināt vai zāles ir salīdzināmas, jo histopatoloģija bija izmeklēta tikai *Teicoplanin Hospira*.

Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzēja veiktais pētījums neparādīja bioekvivalenci starp *Teicoplanin Hospira* un *Targocid* un ka *MIC* pētījumi nav pietiekami jutīgi, lai noteiktu atšķirības starp abām zālēm teikoplanīna gadījumā, jo *in vitro* antibakteriālā aktivitāte ir neatkarīga no lipofilitātes, izplatības audos un subkomponenšu klīrensa, respektīvi, atšķirībām sistēmiskā iedarbībā. Pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti nepārsniedza salīdzinošos *PK* datus no klīniskajiem pētījumiem, novērtējot ierobežotas zāles.

ATTEIKUMA PAMATOJUMS

Secinājumā *CHMP* atzīmēja, ka, neraugoties uz to, ka *Teicoplanin Hospira* atbilst Eiropas farmakopejas monogrāfijai, tās atšķiras no novatora subkomponentēm, jo *Teicoplanin Hospira* neievēro oriģinālpreparāta specifiskā attiecībā uz individuālajām glikopeptīdu komponentēm. Ņemot vērā *Teicoplanin Hospira* un *Targocid* sistēmiskās iedarbības atšķirību un to, ka subkomponenšu iedarbības uz zāļu koncentrāciju audos atšķirības nebija mērītas, *CHMP* nolēma, ka bioekvivalenci nav iespējams parādīt. Tā kā papildus iesniegtie neklīniskie dati un dati par seruma baktericiditāti nav pietiekami, lai atbilstīgi parādītu, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenēriskais *Targocid* preparāts, *CHMP* saglabā iepriekšējo viedokli, ka pašreizējais pieteikums šīm zālēm nav apstiprināms.

Tā kā:

- *Teicoplanin Hospira* neievēro oriģinālpreparāta specifiskās attiecības uz individuālajām glikopeptīdu subkomponentēm un izrādījās bioneekvivalentas oriģinālpreparātam,

- turklāt iesniegtie papildu neklīniskie un seruma baktericiditātes dati nav uzskatāmi par pietiekamiem, lai atbilstīgi parādītu, ka *Teicoplanin Hospira* ir ģenēriskais novatora *Targocid* preparāts

CHMP ieteica atteikt piešķirt reģistrācijas atļauju *Teicoplanin Hospira* un radniecīgo nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).