

ANNESS I

**LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANTI FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru EU/EEA</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>	<u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u>
L-Awstrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	200 mg/kunjett (66,7 mg/ml)
L-Awstrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	400 mg/kunjett (133,4 mg/ml)
Il-Ġermanja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	200 mg/kunjett
Il-Ġermanja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	400 mg/kunjett
L-Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal	Teicoplanin 200 mg Trab u Solvent għal	200 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni	200 mg/kunjett

<u>Stat Membru EU/EEA</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>	<u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u>
		Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni		għal Injezzjoni jew Infużjoni	jew infużjoni) Użu intramuskolari	
L-Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanin 400 mg Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	400 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol- vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	400 mg/kunjett
L-Italja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanina Hospira	200 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol- vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	200 mg/kunjett
L-Italja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanina Hospira	400 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol- vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	400 mg/kunjett
Il-Portugall		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol- vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	200 mg/kunjett

<u>Stat Membru EU/EEA</u>	<u>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>	<u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u>
Il-Portugall		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	400 mg/kunjett
Spanja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	200 mg/kunjett
Spanja		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini (injezzjoni jew infużjoni) Użu intramuskolari	400 mg/kunjett
Ir-Renju Unit		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Injezzjoni jew Infużjoni	Użu għal ġol-vini	200 mg/kunjett
Ir-Renju Unit		Hospira UK Limited, Queensway, Royal	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for	400 mg	Trab u Solvent għal Soluzzjoni	Użu għal ġol-vini	400 mg/kunjett

<u>Stat Membru EU/EEA</u>	<u>Id-Detentur tal- Awtorizzazzjo ni għat- tqeghid fis- suq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jingħata</u>	<u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u>
		Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Ir-Renju Unit	Solution for Injection or Infusion		għal Injezzjoni jew Infużjoni		

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHAL RIFJUT

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU GLOBALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' TEICOPLANIN HOSPIRA U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA ANNESS I)

FI-2005 Hospira UK issottomettiet applikazzjonijiet għal Proċedura Deċentralizzata għal Teicoplanin Hospira 200 mg u 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni fil-qafas tal-Artikolu 28 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Il-prodott originatur Targocid 400 mg ilu rreġistrat fil-Ġermanja sa mill-10 ta' Marzu 1992. L-Applikant afferma li hemm xebh essenzjali mal-prodott innovatur Targocid, minkejja li rrikonoxxa xi differenzi fil-profil tal-glikopeptidi. Għalhekk, l-Applikant wettaq sensiela ta' studji prekliniċi u rreveda l-litteratura ppubblikata dwar l-attività bijoloġika tas-subkomponenti individwali ta' teicoplanin. Ir-rizultati tal-istudju tal-fażi I naqsu milli juru ekwivalenza PK għall-espożizzjoni totali tal-medicina. Barra minn hekk, l-evalwazzjoni ta' AUC libera tal-medicina wkoll naqset li turi ekwivalenza. L-Applikant għamel studju ta' bijoekwivalenza sabiex jipprovdni aktar tagħrif dwar il-PK/PD u *biex juri sigurtà u effikaċja simili. Għie kkunsidrat li* Teicoplanin Hospira u Targocid huma komparabbli fir-rigward tal-kontenut attiv globali tal-medicina, iżda huma differenti fil-kompożizzjoni tas-subkomponenti TA-2, u dan irrizulta f'ogġezzjonijiet kbar. Għalhekk, il-proċedura giet riferuta lis-CHMP. Il-kwistjoni ewlenija li kellha tkun ikkunsidrata kienet in-nuqqas li jintwera li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid. Is-CHMP adotta lista ta' mistoqsijiet li għandhom ikunu indirizzati mill-Applikant.

Mistogsija 1 - *Id-differenzi fil-kompożizzjoni bejn iż-żewġ prodotti u d-differenzi li jirrizultaw bejn il-valuri AUC ma jurux b'mod ċar li Teicoplanin Hospira u l-prodott ta' referenza Targocid huma essenzjalment simili. Għalhekk, l-Applikant huwa mitlub jiġġustifika b'mod shih jekk hemmx hteġa jew le ta' aktar dejta klinika fil-forma ta' studju komparattiv tas-sigurtà u l-effikaċja mal-prodott innovatur qabel ma l-prodott jingħata Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.*

Fażi 1 PK/PD Klinika

L-Applikant irrikonoxxa li AUC 0-tlast u AUC 0-inf kienu iktar baxxi mill-firxa aċċettata, u dan jindika li ż-żewġ preparazzjonijiet ma kellhomx ekwivalenza PK għall-espożizzjoni totali tal-medicina. Il-half-lives tal-komponenti TA2 jikkorrispondu għal-lipofiliċità tagħhom u minhabba li Teicoplanin Hospira għandu kontenut ta' subkomponenti proporzjonali aktar baxx b'half-life itwal u proporzjon oghla b'half-life iqsar, l-eliminazzjoni globali ta' teicoplanin totali hija aktar rapida, u l-AUC li tirrizulta hija aktar baxxa. L-irbit tal-proteini gie evalwat, u wera li l-frazzjoni mhux marbuta għal kull subkomponent kienet essenzjalment simili għal Targocid u Teicoplanin Hospira u kkonferma li l-valuri individwali ta' rbit tal-proteini għas-subkomponenti ma nbidlux mal-kompożizzjoni differenti tal-komponenti. Huwa mifhum li l-medicina marbuta mhijiex disponibbli sabiex teżerċita l-effett terapewtiku tagħha u li għal sustanzi antimikrobjali, medicina libera biss tikkura l-infezzjonijiet. Għaldaqstant, ir-relazzjonijiet bejn il-PK u l-PD għall-antimikrobjali huma bbażati fuq medicina libera. L-Applikant eżamina kemm il-medicina libera disponibbli (AUC libera) u l-medicina shiha u AUC/MIC liberi, u wasal għall-konklużjoni li Teicoplanin Hospira huwa mill-inqas effikaċi daqs Targocid. L-effett tal-varjabbiltà fil-PK fuq l-eżitu mistenni (AUC/MIC) gie evalwat u anki b'differenzi fid-distribuzzjonijiet għas-subkomponenti, il-valuri AUC/MIC globali huma simili għaž-żewġ prodotti. Skont l-Applikant, dan jindika eżitu terapewtiku essenzjalment simili. L-Applikant iddiskuta l-konformità ta' Teicoplanin Hospira mal-monografi, u ddikjara li l-kontrolli aktar stretti fuq il-komponenti individwali proposti jfissru li l-ingredjent farmaċewtiku attiv użat f'Teicoplanin Hospira jissodisfa r-rekwiżiti taż-żewġ monografi u li l-komponenti individwali huma kkontrollati b'mod ferm akbar. Il-varjabbiltà li tidher fil-kompożizzjoni tas-subkomponenti hija inerenti għal prodott ta' fermentazzjoni, u ż-żewġ prodotti juru varjabbiltà għall-komponenti individwali kollha, għalkemm jibqgħu sew fl-ispeċifikazzjonijiet tal-JP u Ewropej. Fuq din il-bażi, l-Applikant ikkonkluda li varjazzjonijiet żgħar fil-kompożizzjoni tal-frazzjonijiet attivi m'għandhomx jaffettwaw is-sigurtà u l-effikaċja tal-medicina in vivo.

Rizultati tal-istudju mhux kliniku

L-Applikant wettaq programm ta' ttestjar estensiv sabiex jikkarakterizza l-attività ta' Teicoplanin Hospira mqabbel ma' Targocid kontra sensiela ta' speċi klinikament rilevanti u wera xebh essenzjali bejn

Teicoplanin Hospira u Targocid għar-razez u l-ispeċi individwali kollha. Il-parti l-kbira tal-valuri MIC kienu identiċi għaż-żewġ preparazzjonijiet, u l-10.2% tar-riżultati li kien fadal kienu fil-limitu ta' dilwizzjoni doppja. L-istudju kkonkluda li l-attività bijoloġika ta' Teicoplanin Hospira hija ekwivalenti għal dik ta' Targocid u għalhekk ikkonferma li d-differenzi żgħir fil-kompożizzjoni tal-komponenti attivi individwali ta' teicoplanin ma jaffettwawx l-attività bijoloġika. L-Applikant iddiskuta wkoll id-dejta mill-istudju ta' infezzjoni fil-koxxa ta' ġurdien newtopeniku, u argumenta li r-riżultati juru biċ-ċar li Teicoplanin Hospira u Targocid kienu effettivi indaqs fit-tnaqqis tal-ġhadd batteriku, li jikkonferma li d-differenzi fil-kompożizzjoni relattiva tal-komponenti individwali ma jaffettwawx l-attività bijoloġika tal-prodott.

Dejta dwar is-sigurtà miksuba mill-istudju kliniku u mill-istudju mhux kliniku dwar it-tossicità

L-Applikant iddikjara li l-kors ta' dożaġġ ta' teicoplanin huwa prevedibbli, għaldaqstant it-tossicità li tiddependi mid-doża mhijiex ta' thassib taht użu kliniku standard. Doża eċċessiva aċċidentali ma wriet l-ebda avveniment avvers jew anormalità. Is-sustanzi relatati li rriżultaw mill-proċess ta' fermentazzjoni huma ddokumentati sew u l-Applikant wettaq programm ta' studju ta' tossicità sabiex juri profil ta' sigurtà li jixbah lil dak tal-originatur. Globalment in-numri totali ta' avvenimenti avversi osservati kienu simili għaż-żewġ trattamenti. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti avversi osservati kienu ħfief fl-intensità u mhux meqjusa relatati mal-ġhoti tal-medicina. L-Applikant ikkonkluda li m'hemmx hteġġa ta' aktar dejta klinika.

Is-CHMP ikkunsidra li xebh fir-rigward tal-medicina libera huwa importanti u li f'dak li jirrigwarda l-AUC libera, it-total tas-subkomponenti TA2 liberi kollha huwa 13% oghla għal Teicoplanin Hospira. Dawn id-differenzi jindikaw li Teicoplanin Hospira mhuwiex ġeneriku ta' Targocid u li l-impatt potenzjali fuq is-sigurtà tal-medicina għadu mhuwiex ċar. Is-CHMP nnota li l-ispeċifikazzjonijiet proposti jirriżultaw f'kontroll ferm akbar tas-subkomponenti individwali milli kieku semplicement kienu konformi mal-monografi; madankollu dan ma jistabbilixxix li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid. Is-CHMP innota l-istudju newtopeniku tal-ġrieden li juri l-effikaċja fit-tnaqqis tal-ġhadd ta' batterji u li juri ekwivalenza bijoloġika. Rigward is-sigurtà, id-dejta mill-istudju TEC062 ma wriet l-ebda differenza bejn Teicoplanin Hospira u Targocid, madankollu, it-tmiem prematur tal-istudju ma jippermettix li wiehed jasal għal xi konklużjonijiet solidi, għalkemm ma kienx hemm suggerimenti ta' xi profil ta' sigurtà differenti bejn iż-żewġ prodotti. Fl-aħhar nett, is-CHMP jikkunsidra li d-differenza fil-konċentrazzjoni tas-subkomponenti glikopeptidi tipprekludi li Teicoplanin Hospira jitqies bħala ġeneriku ta' Targocid, minkejja li l-kompożizzjoni hija konformi mal-monografu JP u l-abbozz ta' monografu Ph.Eur. Is-CHMP talab lill-Applikant sabiex ikompli jiddiskuti d-dikjarazzjoni tiegħu li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid.

Mistoqsija 2 - *L-Applikant huwa mitlub li jiġġustifika b'mod shih għaliex l-istudju tal-Fażi I li ssottometta m'għandux jitqies bħala studju fallut.*

L-Applikant wieġeb li l-istudju tal-Fażi I (TEC062) ipprovdut bħala appoġġ ta' din l-applikazzjoni, m'għandux jitqies bħala studju fallut, minhabba li sar f'konformità mal-linji gwida rilevanti u li l-ispezzjoni ma identifikat l-ebda sejba ewlenija relatata b'mod speċifiku ma' kif sar l-istudju. L-Applikant ipprova wkoll dokument qasir li jiddikjara li *endpoints* oħrajn, inkluż il-farmakodinamika, l-irbit tal-proteini u l-analiżi tal-PK u l-PD tas-subkomponenti prinċipali, tkejlu fl-istudju minhabba li huwa mifhum li medicina libera biss (teicoplanin mhux marbut mal-proteini) jikkontribwixxi għal attività farmakodinamika. Għalkemm il-linja gwida tal-EMA għall-bioekwivalenza jiddikjara li mhuwiex meħtieġ studju ta' bioekwivalenza għal prodotti IV, dan l-istudju pprova tagħrif addizzjonali siewi. L-istudju ntemm qabel minhabba raġunijiet ta' sigurtà, iżda d-dejta farmakokinetika disponibbli ta' teicoplanin xorta waħda giet ivvalutata safejn kienet tippermetti d-dejta. Minn perspettiva ta' GCP u fit-termini tad-dejta ġġenerata li tappoġġa s-CMC u d-dejta mhux klinika, TEC062 ma jistax jitqies bħala studju li falla. Is-CHMP jikkunsidra li rigward il-farmakodinamika, l-istudju wera li l-attività batteriċida fis-serum kienet simili kemm għal Teicoplanin Hospira kif ukoll għal Targocid u li l-proporzjon ta' medicina libera għal kull subkomponent kien simili għaż-żewġ prodotti. Madankollu, dawn ir-riżultati ma jitqiesux li juru li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid, f'dak li jirrigwarda x-xebh globali. Il-kwistjoni tqieset mhux solvuta u li teħtieġ aktar diskussjoni.

Mistogsija 3 - *L-Applikant għandu jiddiskuti l-bażi xjentifika għall-analiżi post hoc dwar l-AUC libera minflok l-AUC totali.*

L-Applikant iddiskuta r-riżultati ta' analiżi post hoc dwar l-AUC libera, minflok dwar l-AUC totali. B'mod partikolari, għet eżaminata l-kinetika mhux marbuta mal-proteini tas-subkomponenti ta' teicoplanin li jikkontribwixxu għall-attività tiegħu (TA₂₁₋₅). Il-farmakokinetika ta' teicoplanin għet iddeterminata kemm għall-kumpless totali kif ukoll għall-komponenti individwali u analizijiet tas-subkomponenti kkonfermaw li l-farmakokinetika tas-subkomponenti TA2 individwali hija l-istess għal Teicoplanin Hospira u Targocid. L-Applikant jikkunsidra rilevanti li jkejjel l-AUC libera tal-medicina (bħala t-total tal-komponenti ewlenin attivi tal-medicina). Is-CHMP approva t-tweġiba tal-Applikant, minn perspettiva farmakodinamika, l-AUC libera hija l-aktar parametru PK importanti.

Mistogsija 4 - *L-Applikant jiddikjara li fil-prattika klinika, id-doża ta' teicoplanin tiġi aġġustata skont il-kors kliniku u l-koncentrazzjonijiet minimi fis-serum b'mod speċjali fl-infezzjonijiet severi. L-Applikant għandu jipprovdi dejta (eż. dokumenti ta' gwida) li juru li l-aġġustament tad-doża skont il-kors kliniku huwa ġeneralment aċċettat u pprattikat.*

L-Applikant iddikjara li dozi ta' tagħbir xierqa ta' teicoplanin għandhom jitqiesu obbligatori għall-pazjenti kollha tkun xi tkun il-funzjoni renali tagħhom sabiex jinkisbu koncentrazzjonijiet terapewtikament rilevanti minn kmieni fil-perijodu ta' trattament. Sussegwentement, huwa importanti li jsir monitoraġġ terapewtiku tal-medicina biex ikun żgurat li l-korsijiet ta' dozi jkunu l-aħjar possibbli u li huwa rrakkomandat li teicoplanin jiġi ssorveljat u d-dożaġġ irrangat biex jiġi żgurati livelli minimi ta' mill-inqas 20 mg/L. Ghadd ta' linji gwida jappoġġjaw is-sorveljanza. L-Applikant ikkonkluda li hemm bosta referenzi reċenti li jirrakkomandaw li d-doża ta' teicoplanin tiġi aġġustata abbażi tal-monitoraġġ tal-livelli tad-demem u li l-gwida fl-SPC propost tipprovdi linja bażi soda għall-ġestjoni ta' pazjenti li jehtiegu teicoplanin. Is-CHMP aċċetta t-tweġiba tal-Applikant, minhabba li d-dokumenti ta' gwida li jappoġġjaw il-monitoraġġ ta' teicoplanin pprovduti tqiesu rilevanti.

Mistogsija 5 - *L-analiżi post hoc li saret mill-Applikant bħala tweġiba għall-kummenti tal-Jum 145 tal-Istat Membru kkonċernat kienet ibbażata fuq is-C_{max}/MIC individwali jew il-proporzjonijiet AUC/MIC, iddeterminati għal kull subkomponent u mbagħad totalizzati. L-Applikant għandu jipprovdi analiżi bbażata fuq il-koncentrazzjonijiet shah (totali) ta' teicoplanin fil-plażma.*

L-Applikant ikkunsidra li r-riżultati PK għal teicoplanin shih urew li s-C_{max} u t-T_{max} ta' Teicoplanin Hospira u Targocid kienu essenzjalment l-istess, u s-CI ta' 90% għas-C_{max} kien fil-limiti tal-medda ta' aċċettazzjoni għall-bijoequivalenza. Madankollu, l-AUC 0-tlast u l-AUC 0-inf kienu aktar baxxi għal Teicoplanin Hospira, li jindika li l-ekwivalenza PK ma ntwerietx għall-espozizzjoni totali (marbuta u mhux marbuta) tal-medicina. L-Applikant ikkunsidra l-proporzjon AUC/MIC individwalment għall-5 subkomponenti kollha, għall-medicina libera, minhabba li teicoplanin huwa marbut b'mod estensiv mal-proteini, u l-attività bijoloġika tal-preparazzjoni tirriżulta l-aktar mill-komponent tal-medicina libera. L-Applikant jemmen li t-total tal-proporzjonijiet individwali ddeterminati għal kull subkomponent huwa essenzjalment l-istess bħal dak tat-teicoplanin totali. Is-CHMP nnota d-dejta tal-Applikant u qabel li medicina libera hija aktar importanti għal attività bijoloġika u hija għalhekk l-aħjar parametru biex turi l-ekwivalenza "farmakodinamika".

Mistogsija 6 - *Il-valuri MIC użati fil-kalkoli għal kull subkomponent ma ġewx approvati mill-EUCAST. Minflok għandhom jintużaw valuri rrappurtati mill-EUCAST għat-teicoplanin shih (totali).*

L-Applikant iddikjara li l-qawwa antimikrobjali tal-medicina hija total tal-partijiet komponenti u li l-qawwa antibatterika *In vitro* hija stabbilita permezz ta' ttestjar MIC. Teicoplanin Hospira għandu tahlita ta' subkomponenti differenti mill-originatur; madankollu l-Applikant jikkunsidra li mhuwiex raġonevoli li jintużaw MICs ta' teicoplanin totali biex jiġi evalwat l-impatt ta' proporzjonijiet differenti ta' subkomponenti. Għalkemm MICs tas-subkomponenti approvati mill-EUCAST mhuwiex disponibbli għal

kwalunkwe antibatteriku, dan m'għandux ikun argument kontra l-użu tagħhom. Is-CHMP qabel mat-tweġiba tal-Applikant u qies li l-kwistjoni hija solvuta.

Is-CHMP irrikonoxxa li s-sigurtà u l-effikaċja kienu stabbiliti, kif ukoll l-ekwivalenza ġenerali. Madankollu, il-livell eżatt ta' attività, li għandu jkun determinat sabiex jipproponi r-rakkomandazzjonijiet għall-użu, ma ġiex stabbilit. Għalhekk, is-CHMP adotta l-Lista li ġejja ta' Kwistjonijiet Pendenti li għandhom ikunu indirizzati mill-Applikant: "Wara diskussjoni u meta wiehed jikkunsidra d-differenzi fil-kompożizzjoni u d-differenzi PK li ntwerew, is-CHMP kien tal-opinjoni li ma ntwerix b'mod suffiċjenti li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid. Meta titqies il-bażi legali tal-applikazzjoni, ġiet osservata tendenza negattiva ċara fis-CHMP. L-Applikant huwa għalhekk mitlub li jiġġustifika aktar li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid bil-miktub u/jew waqt Spjegazzjoni Orali fid-dawl tal-opinjoni tas-CHMP." "L-Applikant iddeċieda li jindirizza l-Lista ta' Kwistjonijiet Pendenti waqt spjegazzjoni orali. Il-kumpanija ma pprezentat l-ebda dejta ġdida iżda tenniet l-argumenti preċedenti. Is-CHMP kien tal-opinjoni li l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet tal-Farmakopea Ewropea ma timplikax awtomatikament li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid u sostna li l-prova ta' dan hija kruċjali għall-approvazzjoni.

Proċedura ta' eżami mill-ġdid skont l-Artikolu 32(4) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat

L-Applikant issottometta talba għal eżami mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP, filwaqt li wieġeb għar-raġunijiet li jsostnu d-deċiżjoni li Teicoplanin Hospira ma jstax jitqies li huwa ġeneriku tal-innovatur Targocid u indirizza b'mod individwali t-tliet raġunijiet għar-rifjut tal-ġoti tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq.

Raġuni 1: L-Applikant ma ġġustifikax biżżejjed għaliex l-ispeċifikazzjonijiet tal-innovatur ma ġewx issodisfati.

Is-CHMP innota t-tweġiba tal-Applikant, u s-sommarju ta' pariri li waslu mingħand l-aġenziji nazzjonali. L-Applikant iddikjara li l-applikanti ġeneriċi m'għandhomx aċċess għall-ispeċifikazzjonijiet tal-prodotti oriġinaturi u għalhekk huwa pprova jiżviluppa API li fih subkomponenti f'livelli simili għal dak osservat f'Targocid. L-Applikant ikkunsidra li l-prodott miksub huwa konformi mal-monografu ta' teicoplanin ippubblikat mill-EDQM, iżda ddikjara li l-MAH tal-oriġinatur biss kien mistieden jikkumenta dwar dan il-monografu, u li l-kummenti sottomessi minn Hospira ma ġewx aċċettati. L-Applikant ikkonkluda li meta wiehed jikkunsidra s-subkomponenti ta' teicoplanin u l-ammonti relattivi tagħhom, il-lipofiliċità u l-MIC's, bosta esperti jemmnu li fi sfond kliniku, teicoplanin għandu jkun ittrattat bħala shih, irrispettivament mil-livelli relattivi ta' subkomponenti, minhabba li d-differenzi fil-karatteristiċi PK huma żgħar.

Is-CHMP nnota li biex Teicoplanin Hospira jitqies bħala prodott ġeneriku, id-differenza fl-ammonti ta' subkomponenti glikopeptidi għandha tkun aċċettabbli u li din id-differenza m'għandhiex twassal għal differenza fis-sigurtà u/jew fl-effikaċja. Iz-żewġ prodotti jinkludu l-istess subkomponenti u minkejja differenzi fil-proporzjonijiet tas-subkomponenti, it-tnejn jikkonformaw mal-monografu tal-Farmakopea Ewropea (Ph.Eur.). Madankollu, għalkemm dawn il-monografi jiżguraw kwalità aċċettabbli, ma jistabbilixxux ekwivalenza terapewtika. Għalhekk għandu jintwera li d-differenzi fil-proporzjonijiet tas-subkomponenti ma jirriżultawx f'differenzi fl-effikaċja u/jew fis-sigurtà u s-CHMP huwa tal-opinjoni li d-dejta klinika u mhux klinika u l-provi ta' bjoekwivalenza pprovduti mhumix biżżejjed biex juru dan. Is-CHMP jirrikonoxxi li l-ispeċifikazzjonijiet tal-innovatur huma kunfidenzjali iżda, l-analiżi ta' lottijiet ta' prodott innovatur tipprovdwi tagħrif dwar il-varjabbiltà tal-livelli tas-subkomponenti tal-innovatur u l-ilhuq ta' speċifikazzjonijiet fil-limiti ta' din il-medda ta' varjabbiltà tiżgura l-ekwivalenza. Minhabba li l-proporzjonijiet osservati għal Teicoplanin Hospira jaqgħu barra dawn il-limiti, ma tistax tiġi preżunta l-ekwivalenza, abbażi tad-dejta *in vitro* waħedha. Rigward il-letteratura disponibbli li tikkonkludi li Teicoplanin għandu jkun ittrattat bħala shih irrispettivament mil-livelli relattivi ta' subkomponenti, is-CHMP huwa tal-opinjoni li dan ikun ġie kkunsidrat waqt l-iżvilupp tal-monografu tal-Ph.Eur.. Fl-aħhar nett, l-istudji MIC *in vitro* li saru mill-Applikant mhumix sensitivi biżżejjed biex isibu differenzi bejn iż-żewġ prodotti minhabba li l-attività antibatterika *in vitro* mhijiex dipendenti mil-lipofiliċità, mid-distibuzzjoni tat-tessut u mit-tnehhija tas-subkomponenti.

Raġuni 2: Ma ntwerietx bijoekwivalenza għal kull subkomponent.

L-Applikant ma kompliex jiddiskuti l-eżiti tal-istudji ta' bijoekwivalenza parzjalment kompluti li jevalwaw l-AUC u s-Cmax, minhabba li s-CHMP kkunsidra li minhabba n-natura ta' din il-medicina, l-AUC shiha (totali) tal-medicina mhijiex adattata biex turi l-bioekwivalenza. Minhabba li s-CHMP kkunsidra li l-AUC libera hija l-parametru PK l-aktar importanti u li l-ixprunatur farmakodinamiku dominanti ta' eżitu mikrobijologiku u kliniku huwa AUC/MIC, l-Applikant ikkonkluda li l-aktar parametru PK/PD importanti għall-evalwazzjoni tal-eżitu mikrobijologiku u kliniku huwa l-AUC/MIC liberi. Għalhekk, l-Applikant argumenta li t-total tal-AUC/MIC liberi tas-subkomponenti huwa s-sostanzjar tal-attività komparabbli bejn il-ġeneriku u l-innovatur. L-Applikant iddiskuta l-varjazzjoni fil-livelli tas-subkomponenti u ddikjara li l-bioekwivalenza jew xebh essenzjali għal Teicoplanin huwa evalwat bl-aħjar mod billi jitqabbel it-total ta' AUC/MIC liberi għas-subkomponenti. L-AUC/MIC liberi tal-medicina għat-total ta' subkomponenti TA2 għal Teicoplanin Hospira kienu fil-limitu ta' 2% tal-valur ta' Targocid u t-totalità tal-istudji MIC prekliniċi flimkien mal-istudju dwar il-koxxa tal-ġurdien u t-titri tas-serum batteriċidi identiċi jagħtu assigurazzjoni mill-ġdid li l-attività mikrobijologika taż-żewġ prodotti hija l-istess u li mil-lat farmakodinamiku, iż-żewġ prodotti jistgħu jitqiesu ekwivalenti. Għaldaqstant, l-Applikant iqis li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid.

Is-CHMP nnota d-dejta li tqabbel il-PK, il-PDD u s-sigurtà ta' Teicoplanin Hospira mal-originatur. Ir-rizultati juru li l-medicina libera għal kull subkomponent ta' teicoplanin kienet simili. Madankollu, il-validità u s-sensittività ta' AUC libera u l-parametri PK/PD fl-evalwazzjoni ta' prodott ġeneriku ma ġewx stabbiliti, u dan l-approċċ jikser il-linja gwida tas-CHMP dwar l-Investigazzjoni tal-Bijodisponibbiltà u tal-Bioekwivalenza. In-natura tas-sustanza attiva u l-proċess ta' fermentazzjoni wżat jistgħu jwasslu għal differenzi fis-subkomponenti, li jaffettwaw il-lipofiliċità tal-medicina u bħala tali l-PK u fil-fatt, id-dejta PK tindika li għall-AUC, ma setghetx tintwera bioekwivalenza. Attività AUC/MIC libera komparabbli ma tistax tiċhad differenzi PK potenzjali jew l-eżitu tal-istudju dwar il-bioekwivalenza. Fil-każ tal-ġeneriċi, inkluża din il-formulazzjoni i.v. ta' teicoplanin, għandha tintwera l-bioekwivalenza minhabba li d-dejta klinika ta' appoġġ mhijiex sensitiva biżżejjed biex issib id-differenzi bejn il-formulazzjonijiet. Barra minn hekk, l-użu ta' valuri MIC minn dejta ppubblikata fl-1984 mhuwiex appoġġjat u l-korrelazzjoni tal-PK/PD mal-eżitu kliniku u l-probabbiltà li jinkisbu ċerti miri mhijiex aċċettata għal prodotti mqassra. Is-CHMP nnota wkoll li l-parametri PK tas-subkomponenti mhumix magħrufa fit-tfal u li differenzi fil-kompożizzjoni jistgħu jwasslu għal differenzi PK aktar qawwija fit-tfal, minhabba li dejta mil-letteratura tindika differenzi fil-proprietajiet PK fl-adulti u fit-tfal.

Raġuni 3: Barra minn hekk id-dejta addizzjonali mhux klinika u d-dejta batteriċida tas-serum sottomessa mhijiex meqjusa suffiċjenti sabiex turi b'mod adegwat li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku tal-innovatur Targocid

L-Applikant iddiskuta l-bażi legali tal-applikazzjoni tiegħu, u ddikjara li din kienet aċċettata bħala tali mill-RMS u l-Istati Membri kollha l-oħrajn u kkunsidra li r-rekwiżiti ta' din il-bażi legali ġew issodisfati. Għaldaqstant mhuwiex meħtieġ studju ta' bioekwivalenza, f'konformità man-Nota għal Gwida dwar L-Investigazzjoni tal-Bijodisponibbiltà u l-Bioekwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Apparti mid-differenza fil-livelli tas-subkomponenti TA2, mhemmx tħassib dwar il-proċess ta' manifattura wżat, b'mod partikolari f'dak li jirrigwarda l-impuritajiet. L-Applikant imbagħad iddefinixxa l-ingredjent attiv billi rrefera għall-INN u l-monografi farmakopeiċi, u kkonkluda li Teicoplanin Hospira jissodisfa l-kriterji kollha meħtieġa li jiddefinixxuh bħala ġeneriku tal-prodott originatur. L-Applikant kompli jiddiskuti fid-dettall id-dejta preklinika ta' appoġġ, billi ddeskriva l-istudji sottomessi (żewġ studji MIC li użaw għadd ta' organiżmi, mudell ta' infezzjoni tal-koxxa ta' ġurdien newtopeniku u studju ta' tossiċità b' doza ripetuta fil-firien). L-Applikant ikkonkluda li l-istudji kollha jappoġġjaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' Teicoplanin Hospira u li r-rizultati kienu simili għal daww miksuba bl-originatur. L-istudju bil-mudell ta' infezzjoni tal-koxxa ta' ġurdien kien ikkunsidrat li jirrappreżenta infezzjonijiet stabbiliti sew u jipprovdha xebh fil-karatteristiċi ta' penetrazzjoni fit-tessut ta' Teicoplanin Hospira u ta' Targocid. Fl-aħħar nett, irrispettivament mill-bażi

legali, l-Applikant jemmen li l-prodott huwa żviluppat f'konformità mal-ispeċifikazzjonijiet xierqa kollha għal teicoplanin u li m'hemmx hteġa ta' aktar studji mhux kliniċi. Is-subkomponenti kollha huma kkaratterizzati sew u faċilment identifikabbli u m'hemm l-ebda dubju li kull subkomponent individwali f'Teicoplanin Hospira għandu l-istess karatteristiċi bħal f'Targocid.

Is-CHMP evalwa l-istudji u kkonkluda li r-riżultati MIC kienu simili bejn Teicoplanin Hospira u l-originatur u li ma giet osservata l-ebda differenza fl-attività antibatterika jew fl-effikaċja. Madankollu gie nnutat li konċentrazzjonijiet fit-tessut tal-komponenti tal-mediċina ma tkejlux u li rigward it-tossikoloġija, ma jistax jiġi konkluż jekk il-prodotti humiex komparabbli minhabba li l-istopatoloġija giet investigata biss għal Teicoplanin Hospira. Is-CHMP kien ukoll tal-opinjoni li l-istudju li sar mill-Applikant ma weriex bijoekwivalenza bejn Teicoplanin Hospira u Targocid u li l-istudji MIC mhumix sensitivi biżżejjed biex isibu differenzi bejn iż-żewġ prodotti fil-każ ta' teicoplanin, minhabba li l-attività antibatterika in vitro hija indipendenti mil-lipofiliċità, mid-distribuzzjoni tat-tessut u mit-tneħħija tas-subkomponenti, jiġifieri differenzi fl-espożizzjoni sistematika. Ir-riżultati mill-istudji fuq l-annimali ma jissuperawx dejta PK komparattiva minn studju kliniku fl-evalwazzjoni ta' prodotti mqassra.

RAĠUNIJET GĦAL RIFJUT

Fl-aħħar nett, is-CHMP innota li għalkemm tikkonforma mal-monografu tal-Farmakopea Ewropea, il-kwalità ta' Teicoplanin Hospira hija differenti mis-subkomponenti tal-innovatur minhabba li Teicoplanin Hospira ma jissodisfax l-ispeċifikazzjonijiet tal-originatur fir-rigward tas-subkomponenti glikopeptidi individwali. Minhabba d-differenzi fl-espożizzjoni sistematika bejn Teicoplanin Hospira u Targocid u minhabba li l-effett tad-differenzi tas-subkomponenti fuq il-konċentrazzjonijiet tal-mediċina fit-tessut ma tkejjilx, is-CHMP kkonkluda li ma setghetx tintwera bijoekwivalenza. Minhabba li d-dejta addizzjonali mhux klinika u d-dejta batteriċida fis-serum sottomessa mhijiex biżżejjed biex turi b'mod adegwat li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid, is-CHMP għalhekk sostna l-opinjoni preċedenti tiegħu li l-applikazzjoni attwali għal dan il-prodott ma tistax tkun approvata.

Billi

- Teicoplanin Hospira ma jissodisfax l-ispeċifikazzjonijiet tal-originatur fir-rigward tas-subkomponenti glikopeptidi individwali u wera li mhuwiex bijoekwivalenti għall-originatur

- Id-dejta addizzjonali mhux klinika u d-dejta batteriċida fis-serum sottomessa mhijiex biżżejjed biex turi b'mod adegwat li Teicoplanin Hospira huwa ġeneriku ta' Targocid

is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-ghoti ta' Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għal Teicoplanin Hospira u ismijiet assoċjati (ara Anness I).