

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÁ FORMA, SILY LIEKOV, SPÔSOBY PODANIA, ŽIADATELIA
V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ</u> <u>povolenia na</u> <u>uvedenie na</u> <u>trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Rakúsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	200 mg/injekčná liekovka (66,7 mg/ml)
Rakúsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	400 mg/injekčná liekovka (133,4 mg/ml)
Nemecko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	200 mg/injekčná liekovka
Nemecko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	400 mg/injekčná liekovka
Írsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW,	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne	200 mg/injekčná liekovka

<u>Členský štát EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
		Veľká Británia				použitie	
Írsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	400 mg/injekčná liekovka
Taliansko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanina Hospira	200 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	200 mg/injekčná liekovka
Taliansko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanina Hospira	400 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	400 mg/injekčná liekovka
Portugalsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	200 mg/injekčná liekovka
Portugalsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução	400 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia)	400 mg/injekčná liekovka

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ</u> <u>povolenia na</u> <u>uvedenie na</u> <u>trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
		Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	injectável ou solução para perfusão		infúzny roztok	Intramuskulárne použitie	
Španielsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	200 mg/injekčná liekovka
Španielsko		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie (injekcia alebo infúzia) Intramuskulárne použitie	400 mg/injekčná liekovka
Veľká Británia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Na intravenózne použitie	200 mg/injekčná liekovka
Veľká Británia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Veľká Británia	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Na intravenózne použitie	400 mg/injekčná liekovka

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU TEICOPLANIN HOSPIRA A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Spoločnosť Hospira Veľká Británia v roku 2005 predložila žiadosti o decentralizovaný postup pre liek Teicoplanin Hospira 200 mg a 400 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok podľa postupu v súlade s článkom 28 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Pôvodný produkt Targocid 400 mg je v Nemecku registrovaný od 10. marca 1992. Žiadateľ si tvrdil, že existuje podstatná podobnosť s inovatívnym produktom Targocid napriek tomu, že uznal rozdiely v profile glykopeptidov. Žiadateľ preto uskutočnil sériu predklinických štúdií a preskúmal publikovanú literatúru o biologickom účinku jednotlivých zložiek teicoplanínu. Vo výsledkoch štúdie fázy I sa nepreukázala farmakokinetická ekvivalencia pre celkovú expozíciu lieku. Ani vyhodnotenie AUC voľného liečiva nepreukázalo ekvivalenciu. Žiadateľ uskutočnil štúdiu o bioekvivalencii, aby poskytol ďalšie informácie o farmakokinetike a farmakodynamike a aby dokázal podobnú účinnosť a bezpečnosť. Usúdilo sa, že lieky Teicoplanin Hospira a Targocid sú porovnateľné, pokiaľ ide o celkový obsah účinnej látky, ale odlišujú sa v zložení jednotlivých zložiek TA-2, čo viedlo k podstatným námietkam. Postup bol preto predložený výboru CHMP. Hlavný problém spočíval v tom, že sa nepreukázalo, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid. Výbor CHMP prijal zoznam otázok, na ktoré mal žiadateľ odpovedať.

1. otázka – Rozdiely v zložení týchto dvoch produktov a z toho vyplývajúce rozdiely v hodnotách AUC jasne nedokazujú, že liek Teicoplanin Hospira a referenčný liek Targocid sú v podstate podobné. Žiadateľ bol preto požiadaný, aby úplne odôvodnil, či sú alebo nie sú pred vydaním povolenia na uvedenie na trh pre tento produkt potrebné ďalšie klinické údaje vo forme komparatívnej štúdie skúmajúcej bezpečnosť a účinnosť nového produktu.

Klinické farmakokinetické a farmakodynamické údaje z fázy 1

Žiadateľ uznal, že AUC 0-tlast a AUC 0-inf sú nižšie ako je prijateľný rozsah, z čoho vyplýva, že tieto dva prípravky nie sú farmakokineticky ekvivalentné, pokiaľ ide o celkovú expozíciu liečiva. Polčasy jednotlivých zložiek TA2 korelujú s ich lipofilnosťou a keďže liek Teicoplanin Hospira má nižší pomerný obsah jednotlivých zložiek s dlhším polčasom a väčší pomer s kratším polčasom, celkové vylúčenie všetkého teicoplanínu je rýchlejšie a výsledná AUC je nižšia. Hodnotila sa väzba na proteíny a ukázalo sa, že nenaviazaná frakcia je v prípade liekov Targocid a Teicoplanin Hospira pre každú zložku v podstate podobná, čo potvrdzuje, že jednotlivé hodnoty väzby na proteíny sa pre jednotlivé zložky pri rôznom zložení zložiek nemenia. Všeobecne sa usudzuje, že naviazané liečivo nemôže mať terapeutický účinok a že v prípade antimikrobiálnych liekov lieči infekcie len voľné liečivo. Teda farmakokinetická/farmakodynamická príbuznosť je v prípade antimikrobiálnych liekov založená na voľnom liečive. Žiadateľ preskúmal dostupnú účinnú látku (AUC voľného liečiva) a AUC/MIC celkového liečiva a voľného liečiva a dospel k záveru, že liek Teicoplanin Hospira je prinajmenšom taký účinný ako liek Targocid. Hodnotil sa vplyv farmakokinetickej variability na predpokladaný výsledok (AUC/MIC) a celkové hodnoty AUC/MIC týchto dvoch produktov boli podobné dokonca aj pri rozdieloch v distribúcii jednotlivých zložiek. Podľa žiadateľa to naznačuje v podstate podobný terapeutický výsledok. Žiadateľ prehodnotil, či liek Teicoplanin Hospira zodpovedá monografiám a uviedol, že navrhnutá prísnejšia kontrola jednotlivých zložiek naznačuje, že účinná farmaceutická zložka použitá v lieku Teicoplanin Hospira spĺňa požiadavky oboch monografií a že jednotlivé zložky sa kontrolujú v oveľa väčšej miere. Variabilita zistená v zložení jednotlivých zložiek je pre produkt fermentácie prirodzená a obidva produkty prejavujú variabilitu vo všetkých jednotlivých zložkách, pričom sú však v rozsahu špecifikácií JP a európskych špecifikácií. Žiadateľ na základe toho dospel k záveru, že malé odchýlky v zložení účinných frakcií pravdepodobne neovplyvňujú bezpečnosť a účinnosť liečiva in vivo.

Výsledky neklinických štúdií

Žiadateľ sa zaviazal uskutočniť rozsiahly testovací program na charakterizovanie účinku lieku Teicoplanin Hospira proti sérii klinicky relevantných druhov v porovnaní s liekom Targocid a preukázal podstatnú podobnosť liekov Teicoplanin Hospira a Targocid pre všetky jednotlivé kmene a druhy. Väčšina hodnôt

MIC bola rovnaká pre oba prípravky a zvyšných 10,2 % výsledkov bolo v rozsahu jedného dvojnásobného riedenia. V štúdiu sa dospelo k záveru, že biologický účinok lieku Teicoplanin Hospira je rovnaký ako účinok lieku Targocid, čím sa potvrdilo, že menšie rozdiely v zložení jednotlivých účinných zložiek teikoplanínu neovplyvňujú biologický účinok. Žiadateľ tiež rokoval o údajoch zo štúdie skúmajúcej infekciu stehna neutropenickej myši a argumentoval, že výsledky jasne dokazujú, že lieky Teicoplanin Hospira a Targocid sú rovnako účinné pri znížení počtu baktérií, čo potvrdzuje, že rozdiely v pomernom zložení jednotlivých zložiek neovplyvňujú biologický účinok produktu.

Údaje o bezpečnosti získané z klinickej štúdie a z neklinickej štúdie skúmajúcej toxicitu

Žiadateľ uviedol, že dávkovací režim teikoplanínu je predvídateľný, a preto toxicita závislá od dávky pri štandardnom klinickom používaní nevyvoláva znepokojenie. Pri náhodnom predávkovaní sa nepreukázali žiadne nežiaduce udalosti ani abnormality. Podobné látky vznikajúce v procese fermentácie sú dostatočne dokumentované a žiadateľ sa uskutočnil program štúdia toxicity, aby dokázal podobný profil bezpečnosti, ako má pôvodný liek. Celkový počet pozorovaných nežiaducich udalostí bol podobný pri oboch typoch liečby. Pozorované nežiaduce udalosti boli väčšinou mierne a nesúviseli s podávaním lieku. Žiadateľ dospel k záveru, že nie sú potrebné žiadne ďalšie klinické údaje.

Výbor CHMP usúdil, že podobnosť, pokiaľ ide o voľné liečivo, je dôležitá a že v súvislosti s AUC voľného liečiva je súhrn všetkých voľných zložiek TA2 v prípade lieku Teicoplanin Hospira o 13 % vyšší. Tieto rozdiely naznačujú, že liek Teicoplanin Hospira nie je generikum lieku Targocid a potenciálny vplyv lieku na bezpečnosť stále nie je jasný. Výbor CHMP poznamenal, že navrhnuté špecifikácie vedú k výraznejšej kontrole jednotlivých zložiek v porovnaní so špecifikáciami požadovanými podľa monografií; to však nedokazuje, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid. Výbor CHMP si všimol štúdiu skúmajúcu myš s neutropéniou, v ktorej sa dokazovala účinnosť pri znížení počtu baktérií a biologická ekvivalencia. Pokiaľ ide o bezpečnosť, v údajoch zo štúdie TEC062 sa nepreukázali žiadne rozdiely medzi liekmi Teicoplanin Hospira a Targocid, ale predčasné ukončenie štúdie neumožňuje vyvodit' jednoznačné závery, hoci sa nepozorovali žiadne náznaky rozdielného profilu bezpečnosti týchto dvoch liekov. Výbor CHMP teda usudzuje, že rozdiel v koncentrácii jednotlivých glykopeptidových zložiek vylučuje, aby sa liek Teicoplanin Hospira považoval za generikum lieku Targocid napriek tomu, že zloženie je v súlade s monografiou JP a s návrhom monografie európskeho liekopisu. Výbor CHMP požiadal žiadateľa o ďalšie rokovania o jeho tvrdeniach, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid.

2. otázka – *Žiadateľ bol požiadaný, aby úplne odôvodnil, prečo sa predložená štúdia fázy I nemá považovať za neúspešnú.*

Žiadateľ odpovedal, že štúdia fázy I (TEC062), predložená na podporu tejto žiadosti, sa nemá považovať za neúspešnú, pretože sa uskutočnila v súlade s príslušnými usmerneniami a pri kontrole sa nezistili žiadne závažné skutočnosti, ktoré by sa konkrétne týkali vedenia tejto štúdie. Žiadateľ tiež predložil informačný dokument, v ktorom sa uvádza, že v štúdiu sa zisťovali aj ďalšie parametre vrátane farmakodynamiky, väzby na proteíny a analýzy farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých základných zložiek, pretože sa predpokladá, že len voľné liečivo (teikoplanín neviazaný na proteíny) prispieva k farmakodynamickému účinku. Hoci usmernenie agentúry EMEA pre bioekvivalenciu uvádza, že pre intravenózne produkty nie je potrebná štúdia o bioekvivalencii, štúdia poskytla ďalšie užitočné informácie. Táto štúdia bola z dôvodu bezpečnosti predčasne zastavená, ale dostupné farmakokinetické údaje o teikoplaníne sa vyhodnotili do tej miery, ako to tieto údaje umožňujú. Z hľadiska dobrej klinickej praxe a generovaných údajov, ktoré podporujú CMC a neklinické údaje, sa štúdia TEC062 nemôže považovať za neúspešnú. Výbor CHMP usudzuje, že štúdia s ohľadom na farmakodynamiku preukázala, že sérový baktericídny účinok je v prípade liekov Teicoplanin Hospira a Targocid podobný a že pomer voľného liečiva pre jednotlivé zložky je v prípade oboch produktov podobný. Ale pokiaľ ide o celkovú podobnosť, tieto výsledky nedokazujú, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid. Táto otázka sa považovala za nevyriešenú a vyžaduje ďalšiu diskusiu.

3. otázka – *Žiadateľ by mal diskutovať o vedeckom podklade analýzy AUC voľného liečiva post hoc namiesto celkovej AUC.*

Žiadateľ diskutoval o výsledkoch analýzy AUC voľného liečiva post hoc namiesto celkovej AUC. Skúmala sa najmä kinetika jednotlivých zložiek teikoplanínu nenašovaných na proteíny, ktoré prispievajú k jeho účinku (TA₂₁₋₅). Farmakokinetika teikoplanínu sa určovala pre celkový komplex a pre jednotlivé zložky a analýzy jednotlivých zložiek potvrdili, že farmakokinetika jednotlivých zložiek TA₂ je v prípade liekov Teicoplanin Hospira a Targocid rovnaká. Žiadateľ považuje za relevantné zistiť AUC voľného liečiva (ako súhrn hlavných účinných zložiek lieku). Výbor CHMP schválil odpoveď žiadateľa, že AUC voľného liečiva je z farmakodynamického hľadiska najdôležitejší farmakokinetický parameter.

4. otázka – Žiadateľ uvádza, že v klinickej praxi sa dávka teikoplanínu upravuje podľa klinického priebehu a podľa najnižších sérových koncentrácií, najmä v prípade závažných infekcií. Žiadateľ by mal predložiť údaje (napr. usmerňovacie dokumenty), ktoré dokazujú, že úprava dávky podľa klinického priebehu sa zvyčajne akceptuje a praktizuje.

Žiadateľ uviedol, že v prípade všetkých pacientov sa musia dôkladne zvážiť vhodné úvodné dávky teikoplanínu bez ohľadu na funkciu obličiek pacientov, aby sa na začiatku liečebného obdobia dosiahli terapeuticky relevantné koncentrácie. V následnosti na to je dôležité terapeutické sledovanie lieku, aby sa zabezpečila optimalizácia dávkovacích režimov, a odporúča sa sledovať teikoplanín a upraviť dávkovanie, aby sa zabezpečili najnižšie hladiny najmenej 20 mg/l. Sledovanie podporujú viaceré usmernenia. Žiadateľ dospel k záveru, že existuje mnoho novších odborných textov, v ktorých sa odporúča upraviť dávku teikoplanínu na základe sledovania krvných hladín, pričom usmernenie v navrhovanom súhrne charakteristických vlastností lieku poskytuje pevný základ pre zaobchádzanie s pacientmi, ktorí potrebujú teikoplanín. Výbor CHMP akceptoval odpoveď žiadateľa, pretože predložené usmerňovacie dokumenty podporujúce sledovanie teikoplanínu sa považovali za relevantné.

5. otázka – Analýza post hoc, ktorú žiadateľ uskutočnil ako reakciu na poznámky príslušného členského štátu na 145. deň, bola založená na jednotlivých pomeroch C_{max}/MIC alebo AUC/MIC, ktoré sa určili pre jednotlivé zložky a potom sa spočítali. Žiadateľ by mal predložiť analýzu na základe celkových plazmatických koncentrácií teikoplanínu.

Žiadateľ usúdil, že farmakokinetické výsledky pre celkový teikoplanín dokazujú, že C_{max} a T_{max} liekov Teicoplanin Hospira a Targocid sú v podstate podobné a že 90 % interval spoľahlivosti pre C_{max} je v prijateľnom rozsahu pre bioekvivalenciu. AUC 0-tlast a AUC 0-inf však boli v prípade lieku Teicoplanin Hospira nižšie, z čoho vyplýva, že farmakokinetická ekvivalencia sa nepreukázala pre celkovú expozíciu (naviazaného plus nenašovaného) liečiva. Žiadateľ vzal do úvahy pomer AUC/MIC jednotlivo pre všetkých piatich zložiek, pre voľné liečivo, pretože teikoplanín sa do veľkej miery viaže na proteíny a biologický účinok prípravku je spôsobený najmä zložkou voľného liečiva. Žiadateľ predpokladá, že súhrn jednotlivých pomerov určených pre jednotlivé zložky je v podstate rovnaký ako pre celkové množstvo teikoplanínu. Výbor CHMP prezrel údaje žiadateľa a súhlasil s tým, že voľné liečivo je pre biologický účinok dôležitejšie, a preto je lepším parametrom na preukázanie „farmakodynamickej“ ekvivalencie.

6. otázka – Hodnoty MIC použité pri výpočte jednotlivých zložiek EUCAST neschválil. Namiesto toho sa mali použiť hlásené hodnoty EUCAST pre celkové množstvo teikoplanínu.

Žiadateľ uviedol, že antimikrobiálna potencia liečiva je súčtom jednotlivých zložiek a že antibakteriálna potencia *in vitro* sa určuje testovaním MIC. Liek Teicoplanin Hospira má iné zložky ako pôvodný liek; žiadateľ však usudzuje, že na určenie vplyvu rôznych pomerov jednotlivých zložiek nie je správne použiť hodnoty MIC pre celkové množstvo teikoplanínu. Hoci hodnoty MIC jednotlivých zložiek, ktoré schválil EUCAST, nie sú dostupné pre žiadny antibakteriálny liek, nemal by to byť argument proti ich použitiu. Výbor CHMP súhlasil s odpoveďou žiadateľa a túto otázku považoval za vyriešenú.

Výbor CHMP uznal, že sa stanovila bezpečnosť a účinnosť, ako aj celková ekvivalencia. Presná úroveň účinku, ktorá sa musí určiť, aby bolo možné navrhnúť odporúčania na použitie, sa však nestanovila. Výbor CHMP preto prijal nasledujúci zoznam nevyriešených otázok, ktoré mal žiadateľ vyriešiť: „Výbor CHMP

bol na základe diskusie a s ohľadom na rozdiely v zložení a na preukázané rozdiely týkajúce sa farmakokinetiky toho názoru, že sa dostatočne nepreukázalo, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid. Výbor CHMP s ohľadom na právny podklad tejto žiadosti zaujal jasný negatívny postoj. Žiadateľ bol preto požiadaný, aby písomne a/alebo v rámci ústneho vysvetlenia s ohľadom na stanovisko výboru CHMP ďalej odôvodnil, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid.“ Žiadateľ sa rozhodol, že na zoznam nevyriešených otázok odpovie v rámci ústneho vysvetlenia. Spoločnosť nepredložila žiadne nové údaje, ale znova zopakovala predchádzajúce argumenty. Výbor CHMP bol toho názoru, že zhoda so špecifikáciami európskeho liekopisu automaticky neznamená, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid a trval na tom, že pre schválenie je veľmi dôležité dokázať toto tvrdenie.

Postup preskúmania podľa článku 32 ods. 4 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení

Žiadateľ predložil žiadosť o preskúmanie stanoviska výboru CHMP, čím reagoval na dôvody podporujúce rozhodnutie, že liek Teicoplanin Hospira sa nemôže považovať za generikum inovatívneho lieku Targocid a postupne sa venoval trom dôvodom na zamietnutie povolení na uvedenie lieku na trh.

1. dôvod: Žiadateľ dostatočne neodôvodnil, prečo neboli splnené špecifikácie inovatívneho lieku.

Výbor CHMP sa zmienil o odpovedi žiadateľa a o súhrne odporúčaní vnútroštátnych orgánov. Žiadateľ uviedol, že žiadatelia o generické lieky nemajú prístup k špecifikáciám pôvodných produktov, a preto sa pokúsil vyvinúť jednotlivé zložky obsahujúce API v podobných hladinách, ako má liek Targocid. Žiadateľ usudzuje, že získaný produkt je v súlade s publikovanou monografiou EDQM pre teikoplanín, ale uviedol, že len držiteľ povolenia na uvedenie pôvodného lieku na trh bol vyzvaný, aby sa vyjadril k tejto monografii, a že komentáre, ktoré predložila spoločnosť Hospira, neboli akceptované. Žiadateľ dospel k záveru, že keď sa vezmú do úvahy jednotlivé zložky teikoplanínu a ich relatívne množstvá, lipofilnosť a hodnoty MIC, mnohí odborníci predpokladajú, že vzhľadom na to, že rozdiely vo farmakokinetických charakteristikách sú malé, teikoplanín sa má v klinických podmienkach chápať ako celok bez ohľadu na pomerné hladiny jednotlivých zložiek.

Výbor CHMP poznamenal, že na to, aby sa liek Teicoplanin Hospira mohol považovať za generický liek, rozdiel v množstvách glykopeptidových zložiek musí byť prijateľný a že tento rozdiel nesmie viesť k rozdielu v bezpečnosti a/alebo účinnosti. Obidva produkty obsahujú rovnaké jednotlivé zložky a napriek rozdielom v pomeroch jednotlivých zložiek zodpovedajú monografii európskeho liekopisu (Ph.Eur.). Hoci tieto monografie zabezpečujú prijateľnú kvalitu, neurčujú terapeutickú ekvivalenciu. Preto sa musí dokázať, že rozdiely v pomere jednotlivých zložiek nevedú k rozdielom v účinnosti a/alebo bezpečnosti a výbor CHMP je toho názoru, že predložené klinické a neklinické údaje a štúdie o bioekvivalencii nie sú dostatočné na to, aby to dokázali. Výbor CHMP uznáva, že špecifikácie nového lieku sú utajené, ale analýza šarží nového produktu poskytne informácie o variabilite hladín jednotlivých zložiek nového lieku a dosiahnutie špecifikácií v rozsahu tejto variability zabezpečí ekvivalenciu. Keďže pomery zistené pre liek Teicoplanin Hospira nie sú v tomto rozsahu, ekvivalencia sa nemôže predpokladať len na základe údajov *in vitro*. Vzhľadom na dostupnú literatúru, v ktorej sa usudzuje, že Teicoplanin sa má brať ako celok bez ohľadu na pomerné hladiny jednotlivých zložiek, výbor CHMP je toho názoru, že táto skutočnosť sa mala zohľadniť počas vývoja monografie európskeho liekopisu. Ani štúdie skúmajúce MIC *in vitro*, ktoré uskutočnil žiadateľ, nie sú dostatočne citlivé na zistenie akýchkoľvek rozdielov medzi týmito dvomi produktmi, pretože antibakteriálny účinok *in vitro* nezávisí od lipofilnosti, od distribúcie v tkanivách ani od klírensů jednotlivých zložiek.

2. dôvod: Bioekvivalencia sa nedokázala pre každú jednu zložku.

Žiadateľ ďalej nediskutoval o výsledkoch čiastočne dokončených štúdií o bioekvivalencii hodnotiacich AUC a C_{max}, pretože výbor CHMP usúdil, že AUC celkového lieku vzhľadom na charakter tohto lieku nie je vhodná ako dôkaz bioekvivalencie. Keďže výbor CHMP usúdil, že AUC voľného liečiva je najdôležitejší farmakokinetický parameter a že hlavný farmakodynamický ukazovateľ mikrobiologického a klinického výsledku je AUC/MIC, žiadateľ dospel k záveru, že najdôležitejší farmakokinetický/farmakodynamický

parameter na stanovenie mikrobiologického a klinického výsledku je AUC/MIC voľného liečiva. Žiadateľ teda argumentoval, že súčet AUC/MIC jednotlivých zložiek voľného liečiva potvrdzuje porovnateľný účinok generického lieku a inovatívneho lieku. Žiadateľ diskutoval o variabilite hladín jednotlivých zložiek a uviedol, že bioekvivalencia alebo podstatná podobnosť lieku Teicoplanin sa najlepšie určí porovnaním súčtu AUC/MIC jednotlivých zložiek voľného liečiva. AUC/MIC voľného liečiva pre súčet jednotlivých zložiek TA2 bola v prípade lieku Teicoplanin Hospira v rámci 2 % hodnoty lieku Targocid a v predklinických štúdiách skúmajúcich MIC spolu so štúdiou zameranou na infekciu stehna myši a v rovnakých baktericídnych sérových titroch sa celkovo znova potvrdzuje, že mikrobiologický účinok týchto dvoch produktov je rovnaký a že z farmakodynamického hľadiska sa oba produkty môžu považovať za ekvivalentné. Žiadateľ preto usudzuje, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid.

Výbor CHMP sa zmienil o údajoch porovnávajúcich farmakokinetiku, PDD a bezpečnosť lieku Teicoplanin Hospira a pôvodného lieku. Z výsledkov vyplýva, že voľné liečivo bolo pre každú jednotlivú zložku teikoplanínu podobné. Validita a citlivosť parametrov AUC voľného liečiva a farmakokinetiky/farmakodynamiky pri hodnotení generického produktu však neboli určené a tento prístup je v rozpore s usmernením výboru CHMP pre výskum biologickej dostupnosti a bioekvivalencie. Charakter účinnej látky a použitý fermentačný proces môžu viesť k rozdielom v jednotlivých zložkách, čo ovplyvní lipofílnosť lieku a tiež jeho farmakokinetiku, a farmakokinetické údaje skutočne naznačujú, že pre AUC sa bioekvivalencia nemôže dokázať. Porovnateľný účinok AUC/MIC voľného liečiva nemôže poprieť potenciálne farmakokinetické rozdiely ani výsledok štúdie o bioekvivalencii. V prípade generických liekov vrátane tejto intravenózne teikoplanínovej zmesi sa bioekvivalencia musí dokázať, pretože podporné klinické údaje nie sú dostatočne citlivé na zistenie rozdielov medzi zmesami. Nepodporuje sa ani použitie hodnôt MIC z údajov publikovaných v roku 1984 a korelácia farmakokinetiky/farmakodynamiky s klinickým výsledkom a pravdepodobnosť dosiahnutia určitých cieľov pre vyňaté produkty sa neakceptuje. Výbor CHMP tiež poznamenal, že farmakokinetické parametre jednotlivých zložiek v prípade detí nie sú známe a že rozdiely v zložení môžu v prípade detí viesť k jasnejším farmakokinetickým rozdielom, pretože údaje z literatúry naznačujú rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach v prípade dospelých a detí.

3. dôvod: Ani ďalšie predložené neklinické údaje a údaje o sérovom baktericídnom účinku sa nepovažujú za dostatočné, aby mohli poslúžiť ako adekvátny dôkaz, že liek Teicoplanin Hospira je generikum nového lieku Targocid.

Žiadateľ diskutoval o právnom podklade svojej žiadosti a uviedol, že referenčný členský štát a všetky ďalšie členské štáty ju ako takú prijali, a usudzuje, že požiadavky tohto právneho podkladu boli splnené. Preto nie je potrebná štúdia o bioekvivalencii v súlade s poznámkou k usmerneniu o skúmaní biologickej dostupnosti a bioekvivalencie (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Okrem rozdielu v hladinách jednotlivých zložiek TA2 nie sú žiadne výhrady týkajúce sa použitého výrobného procesu, najmä v súvislosti s nečistotami. Žiadateľ potom definoval účinnú látku tak, že sa odvolal na INN a na monografie liekopisu a dospel k záveru, že liek Teicoplanin Hospira spĺňa všetky kritériá potrebné na definovanie lieku ako generika pôvodného lieku. Žiadateľ ďalej podrobne diskutoval o podporných predklinických údajoch a opísal predložené štúdie (dve štúdie skúmajúce MIC, v ktorých sa použilo niekoľko organizmov, model neutropenickej infekcie myšieho stehna a štúdia na potkanoch skúmajúca toxicitu pri opakovaných dávkach). Žiadateľ dospel k záveru, že všetky tieto štúdie podporujú účinnosť a bezpečnosť lieku Teicoplanin Hospira a že výsledky sú podobné ako výsledky získané v prípade pôvodného lieku. Štúdia, v ktorej bol použitý model infekcie myšieho stehna, sa považovala za typický príklad hĺbkových infekcií a poskytuje porovnanie charakteristík liekov Teicoplanin Hospira a Targocid v súvislosti s penetráciou do tkanív. Žiadateľ je teda bez ohľadu na právny podklad toho názoru, že produkt bol vyvinutý v súlade so všetkými príslušnými špecifikáciami pre teikoplanín a že nie sú potrebné ďalšie neklinické štúdie. Všetky jednotlivé zložky sú dostatočne charakterizované a ľahko identifikovateľné a niet pochyb, že každá zložka lieku Teicoplanin Hospira má rovnaké charakteristiky ako zložky lieku Targocid.

Výbor CHMP vyhodnotil tieto štúdie a dospel k záveru, že výsledky MIC sú v prípade lieku Teicoplanin Hospira a pôvodného lieku podobné a že sa nezistil žiadny rozdiel v antibakteriálnom účinku ani v účinnosti. Poznamenalo sa však, že sa nezistovali koncentrácie zložiek lieku v tkanivách a že pokiaľ ide o toxikológiu,

nedá sa vyvodiť záver, či sú tieto produkty porovnateľné, pretože histopatológia sa skúmala len v prípade lieku Teicoplanin Hospira. Výbor CHMP bol tiež toho názoru, že štúdia, ktorú uskutočnil žiadateľ, nepreukázala bioekvivalenciu liekov Teicoplanin Hospira a Targocid a že štúdie skúmajúce MIC nie sú v prípade teicoplanínu dostatočne citlivé na zistenie rozdielov medzi týmito dvomi produktmi, pretože antibakteriálny účinok in vitro nezávisí od lipofilnosti, od distribúcie v tkanivách ani od klirensu jednotlivých zložiek, t. j. od rozdielov v systémovej expozícii. Výsledky zo štúdií na zvieratách nenahrádzajú pri hodnotení vyňatých produktov komparatívne farmakokinetické údaje z klinickej štúdie.

ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA

Na záver výbor CHMP poznamenal, že hoci liek Teicoplanin Hospira zodpovedá monografii európskeho liekopisu, kvalita lieku je iná ako kvalita jednotlivých zložiek inovatívneho lieku, pretože liek Teicoplanin Hospira nespĺňa špecifikácie pre pôvodný liek, pokiaľ ide o jednotlivé glykopeptidové zložky. Vzhľadom na rozdiely v systémovej expozícii medzi liekmi Teicoplanin Hospira a Targocid a vzhľadom na to, že sa nezisťoval vplyv rozdielu jednotlivých zložiek na koncentrácie lieku v tkanivách, výbor CHMP dospel k záveru, že bioekvivalencia sa nemôže dokázať. Keďže ďalšie predložené neklinické údaje a údaje o sérovom baktericídnom účinku nie sú dostatočné na to, aby adekvátne dokázali, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid, výbor CHMP trvá na svojom predchádzajúcom stanovisku, že súčasnú žiadosť pre tento produkt nie je možné schváliť.

Keďže

- liek Teicoplanin Hospira nespĺňa špecifikácie pre pôvodný liek, pokiaľ ide o jednotlivé glykopeptidové zložky, a dokázalo sa, že nie je biologicky ekvivalentný s pôvodným liekom,
- ďalšie predložené neklinické údaje a údaje o sérovom baktericídnom účinku nie sú dostatočné, aby adekvátne dokázali, že liek Teicoplanin Hospira je generikum lieku Targocid.

Výbor CHMP odporučil zamietnuť pre liek Teicoplanin Hospira a súvisiace názvy povolenie (povolenia) na uvedenie lieku na trh (pozri prílohu I).