

BILAGA I

FÖRTECKNING ÖVER FANTASINAMN, LÄKEMEDELSFORMER, LÄKEMEDELSSTYRKOR, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH SÖKANDE I MEDLEMSSTATERNA

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels- form</u>	<u>Administrerings- sätt</u>	<u>Innehåll (koncentration)</u>
Österrike		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	200 mg/ injektionsflaska (66,7 mg/ml)
Österrike		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	400 mg/ injektionsflaska (133,4 mg/ml)
Tyskland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	200 mg/ injektionsflaska
Tyskland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	400 mg/ injektionsflaska

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels- form</u>	<u>Administrerings- sätt</u>	<u>Innehåll (koncentration)</u>
Irland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	200 mg/ injektionsflaska
Irland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	400 mg/ injektionsflaska
Italien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanina Hospira	200 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	200 mg/ injektionsflaska
Italien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanina Hospira	400 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	400 mg/ injektionsflaska
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal	Teicoplanina Hospira 200 mg	200 mg	Pulver och vätska till	Intravenös användning	200 mg/ injektionsflaska

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande</u> <u>för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels-</u> <u>form</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>	<u>Innehåll</u> <u>(koncentration)</u>
		Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão		injektions- eller infusionsvätska, lösning	(injektion eller infusion) Intramuskulär användning	
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	400 mg/ injektionsflaska
Spanien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	200 mg/ injektionsflaska
Spanien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning (injektion eller infusion) Intramuskulär användning	400 mg/ injektionsflaska
Storbritannien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW,	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska,	Intravenös användning	200 mg/ injektionsflaska

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels- form</u>	<u>Administrerings- sätt</u>	<u>Innehåll (koncentration)</u>
		Storbritannien			lösning		
Storbritannien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Storbritannien	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pulver och vätska till injektions- eller infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/ injektionsflaska

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR AVSLAG

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV TEICOPLANIN HOSPIRA MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

År 2005 lämnade Hospira UK in ansökningar för decentraliserat förfarande för Teicoplanin Hospira 200 mg och 400 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning enligt artikel 28 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse. Originalläkemedlet Targocid 400 mg är registrerat i Tyskland sedan den 10 mars 1992. Sökanden åberopade väsentlig likhet med originalläkemedlet Targocid, trots att man medgav att det fanns skillnader i profilen för glykopeptider. Sökanden genomförde därför en serie prekliniska studier och granskade vad som fanns om den biologiska aktiviteten för de enskilda beståndsdelarna i teicoplanin i den publicerade litteraturen. Resultaten av fas I-studien visade inte på farmakokinetisk ekvivalens för total läkemedelsexponering. Dessutom visade utvärderingen av AUC för fritt läkemedel inte heller på ekvivalens. Sökanden genomförde en bioekvivalensstudie för att ta fram kompletterande information om förhållandet mellan farmakokinetik och farmakodynamik och för att påvisa liknande säkerhet och effekt. Det ansågs att Teicoplanin Hospira och Targocid är jämförbara vad gäller det samlade aktiva innehållet i läkemedlen men att det finns skillnader vad gäller sammansättningen av TA2-beståndsdelar, vilket ger upphov till väsentliga invändningar. Förfarandet hänsköts därför till CHMP. Den viktigaste frågan att beakta var att sökanden inte kunnat påvisa att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid. CHMP antog en lista med frågor som skulle besvaras av sökanden.

Fråga 1 – Skillnaderna i sammansättning mellan de två läkemedlen och de skillnader i AUC-värden som följer därav visar inte tydligt att det finns väsentlig likhet mellan Teicoplanin Hospira och referensläkemedlet Targocid. Sökanden uppmanas därför att utförligt motivera huruvida det behövs kompletterande kliniska data i form av en studie där säkerhet och effekt jämförs med originalläkemedlet innan läkemedlet kan beviljas ett godkännande för försäljning.

Fas 1 klinisk farmakokinetik/farmakodynamik

Sökanden medgav att AUC 0-tlast och AUC 0-inf låg under det accepterade intervallet, vilket tyder på att de två preparaten inte var farmakokinetiskt ekvivalenta för total läkemedelsexponering. Halveringstiderna för TA2-beståndsdelar korrelerar med deras lipofilitet, och eftersom Teicoplanin Hospira har en lägre andel beståndsdelar med längre halveringstid och en högre andel med kortare halveringstid blir den samlade elimineringen av totalt teicoplanin snabbare och AUC lägre. Av bedömningen av proteinbindning framgick att det fanns väsentlig likhet mellan Targocid och Teicoplanin Hospira vad gäller den obundna fraktionen för varje beståndsdel. Dessutom bekräftade bedömningen att de enskilda beståndsdelarnas värden för proteinbindning inte varierade med skillnader i beståndsdelarnas sammansättning. Det anses allmänt att läkemedel i bunden form inte kan utöva sin terapeutiska effekt och att det för antimikrobiella medel endast är fritt läkemedel som kan bota infektioner. Därför är förhållandet mellan farmakokinetik och farmakodynamik för antimikrobiella medel baserat på fritt läkemedel. Sökanden granskade både tillgängligt aktivt läkemedel (fritt AUC) och fritt AUC/MIC för hela läkemedlet och kom fram till att Teicoplanin Hospira är åtminstone lika effektivt som Targocid. Effekten av variationen i farmakokinetik på det förväntade resultatet (AUC/MIC) bedömdes och även med skillnader i distribution för beståndsdelarna är de totala AUC/MIC-värdena liknande för de två läkemedlen. Enligt sökanden tyder detta på väsentlig likhet vad gäller terapeutiska resultat. Sökanden diskuterade frågan om Teicoplanin Hospira uppfyller kraven i monografierna och säger att de striktare kontroller av enskilda beståndsdelar som föreslås innebär att de aktiva läkemedelsingredienser som används i Teicoplanin Hospira uppfyller kraven i båda monografierna och att de enskilda beståndsdelarna kontrolleras i mycket större utsträckning. Den variation i beståndsdelarnas sammansättning som förekommer är naturlig i en jäsningsprodukt, och båda läkemedlen visar variation för alla enskilda beståndsdelar, även om de förblir inom specifikationerna för monografin JP och europeiska farmakopén. På grundval av detta fann sökanden att små variationer i sammansättningen av aktiva fraktioner sannolikt inte skulle påverka läkemedlets säkerhet och effekt *in vivo*.

Resultat av icke-kliniska studier

Sökanden genomförde ett omfattande provningsprogram för att undersöka aktiviteten av Teicoplanin Hospira kontra Targocid mot en serie kliniskt relevanta arter och påvisade väsentlig likhet mellan Teicoplanin Hospira och Targocid för alla enskilda stammar och arter. De flesta MIC-värden var identiska för de två preparaten, och återstående 10,2 procent av resultaten låg inom en tvåfaldig utspädning. I studien kom man fram till att den biologiska aktiviteten för Teicoplanin Hospira är ekvivalent med den för Targocid och bekräftade därigenom att de mindre skillnaderna i sammansättning för enskilda aktiva beståndsdelar i teikoplanin inte påverkar den biologiska aktiviteten. Sökanden diskuterade även uppgifterna från studien av neutropen infektion i lår hos möss och hävdade att resultaten tydligt visar att Teicoplanin Hospira och Targocid var lika effektiva när det gäller att minska antalet bakterier, vilket bekräftar att skillnaderna i de enskilda beståndsdelarnas relativa sammansättning inte påverkar läkemedlets biologiska aktivitet.

Säkerhetsdata från kliniska studier och icke-kliniska toxicitetsstudier

Sökanden uppgav att doseringsregimen för teikoplanin är förutsägbar och att dosberoende toxicitet därför inte utgör någon risk vid normal klinisk användning. Oavsiktlig överdosering resulterade inte i några biverkningar eller abnormiteter. De substanser som blir resultatet av jäsningsprocessen är väl dokumenterade, och sökanden genomförde ett program för toxicitetsstudier i syfte att påvisa en liknande säkerhetsprofil som för originalläkemedlet. Det totala antalet observerade biverkningar var på det hela taget liknande för båda behandlingarna. Majoriteten av de observerade biverkningarna hade lindrig intensitet och ansågs inte ha något samband med läkemedelsadministration. Sökanden fann att det inte behövs några kompletterande kliniska data.

CHMP ansåg att likheten med avseende på fritt läkemedel är viktig och att summan av alla fria TA2-beståndsdelar, med avseende på fritt AUC, är 13 procent högre för Teicoplanin Hospira. Dessa skillnader tyder på att Teicoplanin Hospira inte är en generisk variant av Targocid, och frågan om eventuell inverkan på läkemedlets säkerhet är fortfarande inte avgjord. CHMP konstaterade att de föreslagna specifikationerna ger en avsevärt bättre kontroll av enskilda beståndsdelar än om de bara hade varit i linje med monografierna. Detta innebär dock inte att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid. CHMP noterade studien av neutropen infektion i lår hos möss som påvisade effekt vad gäller att minska antalet bakterier och påvisade biologisk ekvivalens. Med avseende på säkerhet visade data från studien TEC062 inte några skillnader mellan Teicoplanin Hospira och Targocid. Det faktum att studien avslutades i förtid innebär dock att det inte är möjligt att dra några säkra slutsatser, även om det inte fanns något som tydde på skillnader i säkerhetsprofil mellan de två läkemedlen. Avslutningsvis anser CHMP att skillnaderna i koncentration av glykopeptidernas beståndsdelar utesluter att Teicoplanin Hospira kan betraktas som en generisk variant av Targocid, trots att sammansättningen är i linje med monografin JP och utkastet till monografi i den europeiska farmakopén. CHMP anmodade sökanden att ytterligare utveckla påståendet att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid.

Fråga 2 – Sökanden uppmanas att utförligt motivera varför den inlämnade fas I-studien inte ska betraktas som en misslyckad studie.

Sökanden svarade att den fas I-studie (TEC062) som lämnats in till stöd för denna ansökan inte ska betraktas som en misslyckad studie eftersom den utfördes i enlighet med relevanta riktlinjedokument och att det vid en inspektion inte identifierades några viktiga iakttagelser med avseende på genomförandet av studien. Sökanden tillhandahöll även ett orienteringsdokument där det stod att andra endpoints, inklusive för farmakokinetik, proteinbindning och analys av farmakokinetik och farmakodynamik för de viktigaste beståndsdelarna mättes i studien, eftersom det antas att endast fritt läkemedel (ej proteinbundet teikoplanin) bidrar till farmakodynamisk aktivitet. Även om det enligt EMEA:s riktlinjer för bioekvivalens inte krävs någon bioekvivalensstudie för intravenösa läkemedel gav denna studie användbar kompletterande information. Studien stoppades i ett tidigt skede av säkerhetsskäl, men tillgängliga farmakokinetiska data för teikoplanin bedömdes fortfarande i den utsträckning som uppgifterna tillät. Utifrån ett GCP-perspektiv och med hänsyn till framtagna data som stöder CMC och icke-kliniska data kan TEC062 inte betraktas som en misslyckad studie. CHMP anser att studien, med avseende på farmakokinetik, visade att serumbaktericid aktivitet var liknande för både Teicoplanin Hospira och Targocid och att andelen fritt läkemedel för var och

en av beståndsdelarna var liknande för de två läkemedlen. Med hänsyn till övergripande likheter anses det dock inte att dessa resultat visar att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid. Det ansågs att frågan inte är löst och att den behöver diskuteras ytterligare.

Fråga 3 – Sökanden ska diskutera det vetenskapliga underlaget för en efterhandsanalys av fritt AUC i stället för av totalt AUC.

Sökanden diskuterade resultaten av en efterhandsanalys av fritt AUC i stället för av totalt AUC. Särskilt granskades icke-proteinbunden kinetik för beståndsdelar av teikoplanin som bidrar till dess aktivitet (TA₂₋₅). Teikoplanins farmakokinetik har fastställts för både sammansättningen i dess helhet och för de enskilda beståndsdelarna, och analyser av beståndsdelarna bekräftade att farmakokinetiken för de enskilda beståndsdelarna i TA₂ är densamma för Teicoplanin Hospira och Targocid. Sökanden anser att det är relevant att mäta fritt läkemedel AUC (som summan av de viktigaste aktiva läkemedelskomponenterna). CHMP godkände sökandens svar; från farmakokinetisk synpunkt är fritt AUC den viktigaste farmakokinetiska parametern.

Fråga 4 – Sökanden anger att i klinisk praktik justeras dosen av teikoplanin till det kliniska förloppet och lägsta serumkoncentrationer, särskilt vid allvarliga infektioner. Sökanden ska inkomma med data (till exempel riktlinjedokument) som visar att justering av dosen till det kliniska förloppet är allmänt accepterat och brukligt.

Sökanden uppgav att lämplig laddningsdosering av teikoplanin måste anses vara obligatorisk för alla patienter oberoende av deras njurfunktion för att uppnå terapeutiskt relevanta koncentrationer tidigt under behandlingsperioden. Därav följer att terapeutisk läkemedelsövervakning är viktig för att garantera att dosregimer optimeras, och det rekommenderas att teikoplanin övervakas och doseringen justeras för att garantera lägsta nivåer på åtminstone 20 mg/l. Ett antal riktlinjedokument stöder övervakning. Sökanden fann att det finns många aktuella referenser där det rekommenderas att dosen teikoplanin justeras på grundval av övervakning av blodnivåer och att vägledningen i förslaget till produktresumé ger en solid utgångspunkt för att hantera patienter som behöver behandlas med teikoplanin. CHMP godtog sökandens svar, eftersom de angivna riktlinjedokumenterna till stöd för övervakning av teikoplanin ansågs vara relevanta.

Fråga 5 – Den efterhandsanalys som sökanden genomförde som svar på den berörda medlemsstatens kommentarer dag 145 byggde på enskilda förhållanden för C_{max}/MIC eller AUC/MIC, som fastställts för var och en av beståndsdelarna och därefter summerats. Sökanden skulle göra en analys som byggde på fullständiga (totala) plasmakoncentrationer för teikoplanin i stället.

Sökanden hävdade att de farmakokinetiska resultaten för fullständigt teikoplanin visade på väsentlig likhet mellan C_{max} och T_{max} för Teicoplanin Hospira och Targocid och att värdet 90 procent CI för C_{max} låg inom det accepterade intervallet för bioekvivalens. AUC 0-tlast och AUC 0-inf var emellertid lägre för Teicoplanin Hospira, vilket tyder på att farmakokinetisk ekvivalens inte har påvisats för den totala läkemedelsexponeringen (bunden plus obunden). Sökanden beaktade AUC/MIC-förhållandet individuellt för samtliga 5 beståndsdelar, för fritt läkemedel, eftersom teikoplanin i stor utsträckning är proteinbundet och preparatets biologiska aktivitet huvudsakligen beror på den fria läkemedelskomponenten. Sökanden anser att summan av de enskilda förhållanden som fastställts för var och en av beståndsdelarna väsentligen är densamma som totalt för teikoplanin. CHMP tog del av sökandens data och medgav att fritt läkemedel är viktigare för biologisk aktivitet och följaktligen den parameter som är bäst lämpad för att påvisa ”farmakodynamisk” ekvivalens.

Fråga 6 – De MIC-värden som används i beräkningarna för varje beståndsdel har inte godkänts av EUCAST. De värden som EUCAST rapporterat för fullständig (total) teikoplanin ska användas i stället.

Sökanden uppgav att läkemedlets antimikrobiella potens är en summa av de enskilda delarnas och att antibakteriell potens *in vitro* fastställs genom MIC-provning. Teicoplanin Hospira har en annan mix av

beståndsdelar än originalläkemedlet; sökanden anser emellertid att det inte är rimligt att använda MIC-värden för total teikoplanin för att bedöma inverkan av skillnader i beståndsdelarnas proportioner. Det finns visserligen inte några MIC-värden för beståndsdelar som har godkänts av EUCAST, men detta bör inte vara ett skäl för att inte använda dem. CHMP instämde i sökandens svar och ansåg att frågan var utagerad.

CHMP medgav att säkerhet och effekt hade fastställts, såväl som generell ekvivalens. Aktivitetens exakta nivå hade emellertid inte fastställts, vilket krävs för att kunna föreslå rekommendationer för användningen. CHMP antog därför följande lista med kvarstående frågor, vilka sökanden ska behandla: "Efter diskussion och med beaktande av skillnader i sammansättning och påvisade skillnader i farmakokinetik ansåg CHMP att det inte hade bevisats tillräckligt att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid. Med hänsyn till den rättsliga grunden för ansökningen observerades en tydlig negativ tendens vid CHMP. Sökanden uppmanas därför att närmare motivera att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid, skriftligt och/eller vid en muntlig förklaring mot bakgrund av CHMP:s yttrande." Sökanden beslutade att besvara listan med kvarstående frågor under en muntlig förklaring. Företaget lade inte fram några nya data men upprepade de argument som tidigare framförts. CHMP ansåg att ett uppfyllande av kraven i den europeiska farmakopén inte automatiskt innebär att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid och vidhöll att det är avgörande för godkännande att detta påvisas.

Förfarande för förnyad prövning enligt artikel 32.4 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse

Sökanden lämnade in en begäran om förnyad prövning av CHMP:s yttrande och besvarade de skäl som anförts till stöd för beslutet att Teicoplanin Hospira inte kan anses vara en generisk variant av originalläkemedlet Targocid och behandlade vart och ett av de tre skäl som anförts för vägran att bevilja godkännande för försäljning.

Skäl 1: Sökanden har inte tillräckligt motiverat varför specifikationerna för originalläkemedlet inte uppfylls.

CHMP tog del av sökandens svar och sammanfattningen av råd från nationella myndigheter. Sökanden uppgav att sökande av tillstånd för generiska läkemedel inte har tillgång till specifikationerna för originalläkemedlet och att man därför försökte utveckla en API som innehåller beståndsdelar vid nivåer som liknar de som förekommer i Targocid. Sökanden anser att det läkemedel som blev resultatet uppfyller kraven i den publicerade EDQM-monografin för teikoplanin, men uppgav att endast innehavaren av godkännandet för försäljning för originalläkemedlet uppmanades att kommentera denna monografi, och att kommentarer som lämnats in av Hospira inte accepterades. Sökanden konkluderade att med hänsyn till beståndsdelarna i teikoplanin och mängderna av dem, lipofilitet och MIC-värden är det många experter som anser att teikoplanin i kliniska miljöer bör behandlas som en helhet, oberoende av beståndsdelarnas relativa nivåer, eftersom skillnaderna i farmakokinetiska egenskaper är små.

CHMP konstaterade att för att det ska vara möjligt att betrakta Teicoplanin Hospira som ett generiskt läkemedel måste skillnaderna i mängd för glykopeptidernas beståndsdelar vara acceptabla och att denna skillnad inte får resultera i en skillnad i säkerhet och/eller effekt. Båda läkemedlen innehåller samma beståndsdelar, och trots skillnader i beståndsdelarnas proportioner uppfyller båda kraven i monografin i den europeiska farmakopén. Även om dessa monografier säkerställer godtagbar kvalitet, tryggar de emellertid inte terapeutisk ekvivalens. Därför måste det påvisas att skillnaderna i förhållande mellan beståndsdelar inte resulterar i skillnader i effekt och/eller säkerhet, och CHMP anser att de kliniska och icke-kliniska data och de provningar av bioekvivalens som har lämnats in inte är tillräckliga för att visa detta. CHMP medger att specifikationerna för originalläkemedlet är konfidentiella. Genom att analysera tillverkningsfaktorer av originalläkemedlet är det emellertid möjligt att få insikt i variationen i beståndsdelarnas nivåer i originalläkemedlet, och genom att uppnå specifikationer inom detta intervall säkerställs ekvivalensen. Eftersom de förhållanden som iakttagits för Teicoplanin Hospira faller utanför dessa intervall är det inte möjligt att anta ekvivalens endast på grundval av data *in vitro*. Vad gäller slutsatsen i den tillgängliga litteraturen att teikoplanin bör behandlas som en helhet, oberoende av beståndsdelarnas relativa nivåer, menar CHMP att detta borde ha beaktats under arbetet med monografin i den europeiska farmakopén.

Slutligen är de MIC-studier *in vitro* som utförts av sökanden inte tillräckligt känsliga för att upptäcka eventuella skillnader mellan de två läkemedlen eftersom den antibakteriella aktiviteten *in vitro* är oberoende av lipofilitet, distribution i vävnader och clearance av beståndsdelar.

Skäl 2: Bioekvivalens har inte påvisats för varje beståndsdel.

Sökanden diskuterade inte resultatet av de delvis genomförda bioekvivalensstudierna för att utvärdera AUC och C_{max}, eftersom CHMP ansåg att detta läkemedel har egenskaper som gör att det inte är lämpligt att använda AUC för fullständigt läkemedel (totalt) för att påvisa bioekvivalens. Eftersom CHMP ansåg att fritt AUC är den viktigaste farmakokinetiska parametern och att AUC/MIC är den dominerande farmakokinetiska faktorn för mikrobiologiskt och kliniskt utfall kom sökanden fram till att fritt AUC/MIC är den viktigaste farmakokinetiska och farmakodynamiska parametern för bedömning av mikrobiologiskt och kliniskt utfall. I enlighet därmed hävdade sökanden att summan av fritt AUC/MIC för beståndsdelarna bestyrker jämförbar aktivitet mellan det generiska läkemedlet och originalläkemedlet. Sökanden diskuterade variationen i beståndsdelarnas nivåer och uppgav att bioekvivalens eller väsentlig likhet för teikoplanin bäst bedöms genom att jämföra summan av fritt AUC/MIC för beståndsdelarna. Fritt läkemedel AUC/MIC för summan av TA2-beståndsdelar för Teicoplanin Hospira låg inom 2 procent av värdet för Targocid, och helheten av de prekliniska MIC-studierna ger tillsammans med studien av neutropen infektion i lår hos möss och identiska serumbaktericida titrar tillförsikt om att den mikrobiologiska aktiviteten för de två läkemedlen är densamma och att de två läkemedlen kan anses vara ekvivalenta i farmakodynamiskt hänseende. Därför anser sökanden att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid.

CHMP tog del av uppgifterna som jämförde PK, PDD och säkerhet för Teicoplanin Hospira och originalläkemedlet. Resultaten visade att fritt läkemedel för var och en av beståndsdelarna i teikoplanin var liknande. Giltigheten och känsligheten av fritt AUC och PK/PD-parametrar för att utvärdera ett generiskt läkemedel har emellertid inte fastställts, och denna strategi strider mot CHMP:s riktlinje om undersökning av biotillgänglighet och bioekvivalens. Den aktiva substansens egenskaper och den jäsningsprocess som används kan ge upphov till skillnader i beståndsdelar, som påverkar läkemedlets lipofilitet och därigenom dess farmakokinetik, och data för farmakokinetik tyder faktiskt på att bioekvivalens inte kunde påvisas för AUC. Jämförbar aktivitet för fritt AUC/MIC innebär inte att det är möjligt att bortse från potentiella farmakokinetiska skillnader eller resultatet av bioekvivalensstudien. För generiska läkemedel, inklusive denna formulering av teikoplanin *in vitro*, bör bioekvivalens påvisas eftersom kliniska data till stöd inte är tillräckligt känsliga för att upptäcka skillnader mellan formuleringar. Användningen av MIC-värden från data som publicerades 1984 stöds dessutom inte, och det är inte accepterat att korrelera farmakokinetik/farmakodynamik med kliniskt utfall och sannolikheten för att uppnå vissa mål för läkemedel enligt det förenklade förfarandet. CHMP konstaterade även att farmakokinetiska parametrar för beståndsdelar är okända hos barn och att skillnader i sammansättning kan resultera i mer uttalade farmakokinetiska skillnader hos barn, eftersom data från litteraturen tyder på skillnader i farmakokinetiska egenskaper hos vuxna och barn.

Skäl 3: Inlämnade kompletterande icke-kliniska och serumbaktericida data anses dessutom inte vara tillräckliga för att tillfredsställande visa att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av originalläkemedlet Targocid.

Sökanden diskuterade den rättsliga grunden för ansökan, och angav att den hade accepterats som sådan av referensmedlemsstaten och alla andra medlemsstater och menade att kraven i denna rättsliga grund hade uppfyllts. Därför krävs det inte någon bioekvivalensstudie, i enlighet med *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Bortsett från skillnaden i nivåer av TA2-beståndsdelar finns det inga farhågor över den tillverkningsprocess som används, särskilt inte vad gäller föroreningar. Sökanden definierade därefter den aktiva substansen med hänvisning till INN och monografier i farmakopén och kom fram till att Teicoplanin Hospira uppfyller samtliga kriterier som krävs för att definiera det som en generisk variant av originalläkemedlet. Sökanden diskuterade dessutom de prekliniska data som anförts till stöd i detalj och beskrev de studier som lämnats in (två MIC-studier av ett antal organismer, en modell av neutropen infektion i lår hos möss och en toxicitetsstudie på råttor med

upprepad dos). Sökanden fann att alla studierna stöder Teicoplanin Hospiras effekt och säkerhet och att resultaten var liknande de som erhållits med originalläkemedlet. Studien av neutropen infektion i lår hos möss ansågs vara representativ för djupt liggande infektioner och ger en jämförelse av vävnadspenetration för Teicoplanin Hospira och Targocid. Oavsett vad som sägs i den rättsliga grunden anser sökanden alltså att läkemedlet har tagits fram i enlighet med alla lämpliga specifikationer för teicoplanin och att det inte behövs några kompletterande icke-kliniska studier. Alla beståndsdelar är väl beskrivna och kan enkelt identifieras, och det råder inte någon tvekan om att varje enskild beståndsdel i Teicoplanin Hospira har samma egenskaper som i Targocid.

CHMP bedömde studierna och fann att MIC-resultaten var liknande mellan Teicoplanin Hospira och originalläkemedlet och att inga skillnader i antibakteriell aktivitet eller effektivitet observerades. Det konstaterades emellertid att koncentrationer av läkemedelskomponenter i vävnad inte hade mätts, och när det gäller deras toxikologi är det inte möjligt att dra någon slutsats huruvida läkemedlen är jämförbara eftersom histopatologin endast undersöktes för Teicoplanin Hospira. CHMP ansåg även att den studie som genomförts av sökanden inte visade bioekvivalens mellan Teicoplanin Hospira och Targocid och att MIC-studierna inte är tillräckligt känsliga för att upptäcka skillnader mellan de två läkemedlen om det gäller teicoplanin, eftersom antibakteriell aktivitet *in vitro* är oberoende av lipofilitet, distribution i vävnader och clearance av beståndsdelar, dvs. skillnader i systematisk exponering. Resultat från djurstudier ersätter inte jämförbara farmakokinetiska data från en klinisk studie när det gäller utvärdering av läkemedel enligt det förenklade förfarandet.

SKÄL FÖR AVSLAG

CHMP konstaterade avslutningsvis att även om Teicoplanin Hospira uppfyller kraven i monografin i den europeiska farmakopén har det en annan kvalitet än originalläkemedlets beståndsdelar eftersom Teicoplanin Hospira inte uppfyller specifikationerna för originalläkemedlet vad gäller de enskilda glykopeptidernas beståndsdelar. På grund av skillnader i systematisk exponering mellan Teicoplanin Hospira och Targocid och på grund av att effekten av skillnader i beståndsdelar på läkemedelskoncentrationer i vävnader inte mättes kom CHMP fram till att det inte gick att påvisa bioekvivalens. Eftersom kompletterande icke-kliniska och serumbaktericida data som lämnats in inte är tillräckliga för att tillfredsställande visa att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid, vidhöll CHMP sitt tidigare yttrande att den föreliggande ansökan för detta läkemedel inte kan godkännas.

CHMP har rekommenderat att Teicoplanin Hospira med synonymer inte ska beviljas godkännande för försäljning (se bilaga I) med beaktande av följande:

- Teicoplanin Hospira uppfyller inte specifikationerna för originalläkemedlet vad gäller de enskilda glykopeptidernas beståndsdelar, och det har visats att det inte är bioekvivalent med originalläkemedlet.
- De kompletterande icke-kliniska och serumbaktericida data som lämnats in är inte tillräckliga för att tillfredsställande visa att Teicoplanin Hospira är en generisk variant av Targocid.