

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTES NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Áustria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	200 mg/frasco (66,7 mg/ml)
Áustria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	400 mg/frasco (133,4 mg/ml)
Alemanha		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	200 mg/frasco
Alemanha		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	400 mg/frasco
Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	200 mg/frasco

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	400 mg/frasco
Itália		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira	200 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	200 mg/frasco
Itália		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira	400 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	400 mg/frasco
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	200 mg/frasco
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	400 mg/frasco
Espanha		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para	200 mg	Pó e solvente para solução injectável ou	Via intravenosa (injecção ou perfusão)	200 mg/frasco

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
		Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	solución inyectable o para perfusión		solução para perfusão	Via intramuscular	
Espanha		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa (injecção ou perfusão) Via intramuscular	400 mg/frasco
Reino Unido		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa	200 mg/frasco
Reino Unido		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Reino Unido	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg/frasco

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE TEICOPLANIN HOSPIRA E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

Em 2005, a Hospira UK submeteu pedidos de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento descentralizado relativos ao Teicoplanin Hospira 200 mg & 400 mg pó e solvente para solução injectável, nos termos do artigo 28.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. O medicamento originador, Targocid 400mg, encontra-se registado na Alemanha desde 10 de Março de 1992. O Requerente reivindicava a semelhança essencial ao medicamento inovador Targocid, apesar de reconhecer a existência de diferenças a nível do perfil de glicopéptidos. Por conseguinte, o Requerente executou uma série de estudos pré-clínicos e reviu a literatura publicada sobre a actividade biológica dos subcomponentes individuais de teicoplanina. Os resultados do estudo de fase I não demonstraram a equivalência farmacocinética relativamente à exposição total ao fármaco. Além disso, a avaliação da AUC do fármaco livre também não demonstrou a equivalência. O Requerente conduziu um estudo de bioequivalência para fornecer mais informações sobre a farmacocinética/farmacodinâmica e para demonstrar a semelhança a nível da segurança e eficácia. Considerou-se que o Teicoplanin Hospira e o Targocid são comparáveis em termos de conteúdo geral de fármaco activo, mas que diferem no que respeita à composição de subcomponentes TA-2, de que resultam objecções importantes. Por conseguinte, o procedimento foi remetido para o CHMP. A principal questão a ter em consideração foi a não demonstração de que o Teicoplanin Hospira é um genérico de Targocid. O CHMP adoptou uma lista de perguntas dirigidas ao Requerente.

Pergunta 1 – *As diferenças a nível da composição dos dois medicamentos e as diferenças resultantes entre os valores da AUC não demonstram claramente que o Teicoplanin Hospira e o medicamento de referência Targocid são essencialmente semelhantes. Por conseguinte, solicita-se ao Requerente que justifique detalhadamente se são ou não necessários dados clínicos adicionais, sob a forma de um estudo comparativo de segurança e eficácia com o medicamento inovador, antes da concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento.*

Fase 1 Farmacocinética/Farmacodinâmica Clínica

O Requerente reconheceu que a AUC 0-tlast e a AUC 0-inf eram inferiores ao intervalo de aceitação, indicando que as duas preparações não eram equivalentes quanto à sua farmacocinética, no que respeita à exposição total ao fármaco. As semi-vidas dos componentes TA2 estão correlacionadas com o seu grau de lipofilia. Dado que o Teicoplanin Hospira tem um conteúdo proporcional inferior de subcomponentes com uma semi-vida mais prolongada e uma proporção superior de componentes com uma semi-vida menor, a eliminação geral de teicoplanina total é mais rápida, sendo a AUC resultante menor. A ligação a proteínas foi avaliada, demonstrando que a fracção não ligada de cada subcomponente era essencialmente semelhante no Targocid e no Teicoplanin Hospira, e confirmando que os valores de ligação a proteínas individuais dos subcomponentes não variavam com as diferentes composições de componentes. É consensual que o fármaco ligado não se encontra disponível para exercer o seu efeito terapêutico e que, em relação a agentes antimicrobianos, apenas o fármaco livre trata as infecções. Por conseguinte, as relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas dos agentes antimicrobianos baseiam-se no fármaco livre. O Requerente examinou tanto o fármaco activo disponível (AUC livre), como o fármaco total e a AUC livre/CIM, concluindo que o Teicoplanin Hospira é pelo menos tão eficaz quanto o Targocid. O efeito da variabilidade farmacocinética sobre o resultado esperado (AUC/CIM) foi avaliado e, apesar das diferenças a nível da distribuição dos subcomponentes, os valores globais de AUC/CIM são semelhantes nos dois medicamentos. De acordo com o Requerente, este facto indica um resultado terapêutico essencialmente semelhante. O Requerente discutiu a conformidade do Teicoplanin Hospira com as monografias, afirmando que os controlos mais rigorosos dos componentes individuais propostos significam que a substância activa farmacológica utilizada no Teicoplanin Hospira respeita os requisitos de ambas as monografias, e que os componentes individuais são muito mais controlados. A variabilidade observada a nível da composição de subcomponentes é própria de um produto de fermentação, e ambos os medicamentos apresentam variabilidade em relação a todos os componentes individuais, apesar de cumprirem perfeitamente as especificações europeias e da FJ. Com base nesta observação, o Requerente concluiu que não é provável que

as pequenas variações da composição das fracções activas afectem a segurança e eficácia do fármaco *in vivo*.

Resultados de estudos não clínicos

O Requerente executou um programa alargado de testes para caracterizar a actividade do Teicoplanin Hospira *versus* o Targocid contra uma série de espécies clinicamente relevantes, tendo demonstrado a semelhança essencial entre o Teicoplanin Hospira e o Targocid em relação a todas as estirpes e espécies individuais. A maioria dos valores da CIM foi idêntica com as duas preparações, encontrando-se os restantes 10,2 % dos resultados no intervalo de uma diluição dupla. O estudo concluiu que a actividade biológica do Teicoplanin Hospira é equivalente à do Targocid, confirmando assim que as pequenas diferenças a nível da composição de componentes activos individuais da teicoplanina não afectam a actividade biológica. O Requerente discutiu também os dados do estudo de infecção da coxa de ratinhos neutropénicos, e refere que os resultados demonstram claramente que o Teicoplanin Hospira e o Targocid foram igualmente eficazes na redução das contagens de bactérias, confirmando que as diferenças a nível da composição relativa de componentes individuais não afectam a actividade biológica do medicamento.

Dados de segurança obtidos a partir de um estudo clínico e de um estudo não clínico de toxicidade

O Requerente afirmou que o regime de dosagem da teicoplanina é previsível e que, por conseguinte, a toxicidade dependente da dose não suscita preocupações num cenário padrão de utilização clínica. A sobredosagem acidental não revelou eventos adversos ou anomalias. As substâncias relacionadas resultantes do processo de fermentação encontram-se bem documentadas e o Requerente executou um programa de estudos toxicológicos de modo a demonstrar um perfil de segurança semelhante ao do medicamento originador. Em geral, o número total de eventos adversos observados foi semelhante com ambos os tratamentos. A maioria dos eventos adversos observados teve uma intensidade ligeira e não foi considerada como relacionada com a administração do fármaco. O Requerente concluiu que não são necessários dados clínicos adicionais.

O CHMP considerou que a semelhança no que respeita ao fármaco livre é importante e que, no que se refere à AUC livre, a soma de todos os subcomponentes TA2 livres é 13 % superior no Teicoplanin Hospira. Estas diferenças indicam que o Teicoplanin Hospira não é um genérico do Targocid e que o impacto potencial sobre a segurança do medicamento ainda não se encontra clarificado. O CHMP constatou que as especificações propostas resultam num controlo consideravelmente maior dos subcomponentes individuais, do que se estivessem simplesmente em conformidade com as monografias; no entanto, este facto não estabelece que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid. O CHMP teve em consideração o estudo com ratinhos neutropénicos que demonstrou a eficácia na redução de contagens bacterianas e a equivalência biológica. No que se refere à segurança, os dados do estudo TEC062 não revelaram diferenças entre o Teicoplanin Hospira e o Targocid. No entanto, a interrupção prematura do estudo não permite retirar conclusões sólidas, apesar de não existirem indícios sugestivos de um perfil de segurança diferente entre os dois medicamentos. Em conclusão, o CHMP considera que as diferenças a nível da concentração dos subcomponentes glicopeptídicos impede que o Teicoplanin Hospira seja considerado um genérico do Targocid, apesar de a composição estar em linha com a monografia da FJ e com o projecto de monografia da Farmacopeia Europeia. O CHMP solicitou ao Requerente que discutisse mais detalhadamente a sua reivindicação de que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid.

Pergunta 2 – *Solicita-se ao Requerente que justifique completamente a razão pela qual o estudo de Fase I submetido não deve ser considerado um estudo falhado.*

O Requerente respondeu que o estudo de Fase I (TEC062) fornecido como apoio ao presente pedido não devia ser considerado um estudo falhado, dado que foi conduzido em conformidade com as orientações relevantes, e que uma inspecção identificou a inexistência de observações importantes especificamente relacionadas com a condução do estudo. O Requerente forneceu ainda um documento de esclarecimento que refere que outros parâmetros de avaliação final, incluindo a farmacodinâmica, a ligação a proteínas e a análise da farmacocinética e da farmacodinâmica dos subcomponentes principais foram determinados no estudo, dado que se acredita que apenas o fármaco livre (a teicoplanina não ligada a proteínas) contribui

para a actividade farmacodinâmica. Apesar da orientação da EMEA relativa à bioequivalência estabelecer que um estudo de bioequivalência não é requerido para medicamentos administrados por via IV, este estudo proporcionou informação adicional útil. O estudo foi interrompido prematuramente por razões de segurança, mas os dados farmacocinéticos disponíveis sobre a teicoplanina foram avaliados na medida do possível. De uma perspectiva de BPC, e tendo em consideração os dados gerados que apoiam o CMC e os dados não clínicos, o estudo TEC062 não pode ser considerado falhado. No que respeita à farmacodinâmica, o CHMP considera que o estudo demonstrou que a actividade bactericida sérica era semelhante para o Teicoplanin Hospira e o Targocid, e que a proporção de fármaco livre de cada subcomponente era semelhante nos dois medicamentos. Porém, não considera que estes resultados demonstram que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid, no que respeita à semelhança geral. A questão não foi considerada resolvida e requer uma discussão mais aprofundada.

Pergunta 3 – *Solicita-se ao Requerente que discuta a base científica da análise post hoc da AUC livre em vez da AUC total.*

O Requerente discutiu os resultados de uma análise *post hoc* da AUC livre, em vez da AUC total. Em particular, analisou-se a cinética dos subcomponentes da teicoplanina não ligados a proteínas que contribuem para a sua actividade (TA_{2,1-5}). A farmacocinética da teicoplanina foi determinada tanto para o complexo total, como para os componentes individuais. As análises dos subcomponentes confirmaram que a farmacocinética dos subcomponentes TA₂ individuais era a mesma no Teicoplanin Hospira e no Targocid. O Requerente considera relevante determinar a AUC do fármaco livre (como a soma dos principais componentes activos do fármaco). O CHMP aprovou a resposta do Requerente. De um ponto de vista farmacodinâmico, a AUC livre é o parâmetro farmacocinético mais importante.

Pergunta 4 – *O Requerente afirma que, na prática clínica, a dose de teicoplanina é ajustada à evolução clínica e às concentrações séricas mínimas, em especial em infecções graves. Solicita-se ao Requerente que forneça dados (p. ex. documentos de orientação) que demonstrem que o ajuste da dose em relação à evolução clínica é geralmente aceite e praticada.*

O Requerente declarou que doses de carga apropriada de teicoplanina devem ser consideradas obrigatórias em todos os doentes, independentemente da sua função renal, para ser possível atingir concentrações terapêuticas relevantes nas fases iniciais do período de tratamento. Subsequentemente, a monitorização terapêutica do medicamento é importante para assegurar que os regimes de dosagem são otimizados e recomenda-se que a teicoplanina seja monitorizada e a dosagem seja ajustada para assegurar níveis mínimos de pelo menos 20 mg/l. Várias orientações apoiam a monitorização. O Requerente concluiu que existem muitas referências recentes que recomendam que a dose de teicoplanina seja ajustada com base na monitorização dos níveis sanguíneos, e que a orientação no RCM proposto proporciona uma base sólida para a gestão de doentes que requerem teicoplanina. O CHMP aceitou a resposta do Requerente, dado que os documentos de orientação fornecidos que apoiam a monitorização da teicoplanina foram considerados relevantes.

Pergunta 5 – *A análise post hoc conduzida pelo Requerente em resposta aos comentários do Estado-Membro envolvido no dia 145 baseou-se nos quocientes C_{max}/CIM ou AUC/CIM individuais, determinados para cada subcomponente e depois somados. Solicita-se ao Requerente que forneça uma análise com base nas concentrações plasmáticas totais de teicoplanina.*

O Requerente considerou que os resultados farmacocinéticos relativos à teicoplanina total demonstram que a C_{max} e o T_{max} do Teicoplanin Hospira e Targocid são essencialmente semelhantes, e que o IC 90 % da C_{max} se encontra dentro do intervalo de aceitação para a bioequivalência. No entanto, a AUC 0-tlast e a AUC 0-inf eram inferiores com o Teicoplanin Hospira, indicando que a equivalência farmacocinética não foi demonstrada em relação à exposição total ao fármaco (ligado e não ligado). O Requerente considerou individualmente a relação AUC/CIM de todos os 5 subcomponentes, em relação ao fármaco livre, dado que a teicoplanina é extensamente ligada a proteínas e que a actividade biológica da preparação resulta

principalmente da componente de fármaco livre. O Requerente acredita que a soma dos quocientes individuais determinados para cada subcomponente é essencialmente igual ao da teicoplanina total. O CHMP teve em consideração os dados fornecidos pelo Requerente e concordou que o fármaco livre é mais importante para a actividade biológica e que, por conseguinte, é o parâmetro mais adequado para demonstrar a equivalência “farmacodinâmica”.

Pergunta 6 – *Os valores de CIM utilizados nos cálculos em relação a cada subcomponente não foram aprovados pelo EUCAST. O EUCAST refere que devem ser usados os valores de teicoplanina total no seu lugar.*

O Requerente referiu que a potência antimicrobiana do fármaco corresponde à soma das suas partes componentes e que a potência antibacteriana *in vitro* é estabelecida por testes de CIM. O Teicoplanin Hospira apresenta uma mistura de subcomponentes diferente da do medicamento originador; porém, o Requerente não considera razoável utilizar as CIM da teicoplanina total para avaliar o impacto de proporções diferentes de subcomponentes. Apesar de não se encontrarem disponíveis valores de CIM para os subcomponentes aprovados pelo EUCAST em relação a qualquer antibacteriano, este facto não deve constituir uma justificação contra a sua utilização. O CHMP concordou com a resposta do Requerente e considerou a questão resolvida.

O CHMP reconheceu que a segurança e eficácia foram estabelecidas, assim como a equivalência geral. No entanto, o nível exacto de actividade, que deve ser determinado de modo a que possam ser propostas as recomendações de utilização, não foi estabelecido. Por conseguinte, o CHMP adoptou a seguinte Lista de Questões Pendentes dirigidas ao Requerente: “Na sequência da discussão e tendo em conta as diferenças a nível da composição e as diferenças demonstradas a nível da farmacocinética, o CHMP considerou não ter sido suficientemente demonstrado que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid. Tendo em consideração a base jurídica do pedido, observou-se uma tendência claramente negativa no CHMP. Por conseguinte, solicita-se ao Requerente que justifique com mais detalhe que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid, por escrito e/ou numa Explicação Oral à luz do parecer do CHMP”. O Requerente decidiu abordar a Lista de Questões Pendentes durante uma explicação oral. A empresa não apresentou novos dados, tendo reiterado a argumentação anterior. O CHMP considerou que a conformidade com as especificações da Farmacopeia Europeia não significa automaticamente que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid e declarou que a demonstração desse facto é crucial para a aprovação.

Procedimento de reexame nos termos do artigo 32.º, n.º 4, da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada

O Requerente submeteu um pedido de reexame do parecer do CHMP, como resposta aos fundamentos que sustentam a decisão de que o Teicoplanin Hospira não pode ser considerado um genérico do medicamento inovador Targocid e abordou um por um os três fundamentos para a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado.

Fundamento 1: O Requerente não justificou de forma suficiente a razão pela qual as especificações do medicamento inovador não foram cumpridas.

O CHMP teve em consideração a resposta do Requerente e o resumo de aconselhamento recebido de agências nacionais. O Requerente afirmou que as entidades que submetem pedidos relativos a genéricos não têm acesso às especificações dos medicamentos originadores e que, por conseguinte, tentou desenvolver um ingrediente farmacêutico activo que contivesse os subcomponentes em níveis semelhantes aos observados com o Targocid. O Requerente considera que o medicamento desenvolvido se encontra em linha com a monografia da teicoplanina publicada pela EDQM, mas afirmou que apenas o titular da AIM do originador foi convidado a tecer comentários sobre esta monografia, e que os comentários submetidos pela Hospira não foram aceites. O Requerente concluiu que, tendo em conta os subcomponentes da teicoplanina e a sua lipofilia, CIM e quantidades relativas, vários peritos acreditam que, num cenário clínico, a teicoplanina deve

ser tratada como um todo, independentemente dos níveis relativos dos seus subcomponentes, devido ao facto de as diferenças a nível das características farmacocinéticas serem reduzidas.

O CHMP sustentou que, para que o Teicoplanin Hospira possa ser considerado um medicamento genérico, a diferença a nível das quantidades de subcomponentes glicopeptídicos deve ser considerada aceitável e não deve também originar uma diferença a nível da segurança e/ou eficácia. Ambos os medicamentos incluem os mesmos subcomponentes e, apesar das diferenças relativas às proporções de subcomponentes, ambos estão de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia. Porém, apesar de estas monografias assegurarem uma qualidade aceitável, não estabelecem a equivalência terapêutica. Por conseguinte, deve demonstrar-se que as diferenças a nível das proporções de subcomponentes não resultam em diferenças a nível da eficácia e/ou segurança, e o CHMP considera que os dados clínicos e não clínicos, bem como os ensaios de bioequivalência fornecidos, são insuficientes para o demonstrar. O CHMP reconhece que as especificações do medicamento inovador são confidenciais. No entanto, a análise de lotes do medicamento inovador proporcionaria um esclarecimento sobre a variabilidade dos níveis dos seus subcomponentes. Conseguir especificações dentro deste intervalo de variabilidade asseguraria a equivalência. Dado que as proporções observadas no Teicoplanin Hospira se encontram fora destes intervalos, a equivalência não pode ser presumida apenas com base nos dados obtidos *in vitro*. No que se refere à literatura disponível que conclui que a teicoplanina deve ser tratada como um todo, independentemente dos níveis relativos dos seus subcomponentes, o CHMP considera que este facto teria sido tomado em consideração durante o desenvolvimento da monografia da Farmacopeia Europeia. Por último, os estudos de CIM *in vitro* executados pelo Requerente não são suficientemente sensíveis para detectar quaisquer diferenças entre os dois medicamentos, uma vez que a actividade antibacteriana *in vitro* é independente da lipofilia, da distribuição nos tecidos e da *clearance* dos subcomponentes.

Fundamento 2: A bioequivalência não foi demonstrada relativamente a cada subcomponente.

O Requerente não discutiu em mais detalhe os resultados dos estudos de bioequivalência parcialmente concluídos que avaliaram a AUC e a C_{max}, dado que o CHMP considerou que, dada a natureza deste medicamento, a AUC relativa à totalidade do fármaco (total) não é apropriada para demonstrar a bioequivalência. Uma vez que o CHMP considerou que a AUC livre é o parâmetro farmacocinético mais importante e que o factor farmacodinâmico preponderante para o resultado microbiológico e clínico é a AUC/CIM, o Requerente concluiu que o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais importante para a avaliação do resultado microbiológico e clínico é a AUC livre/CIM. Em conformidade, o Requerente defendeu que a soma de AUC livre/CIM dos subcomponentes consubstancia uma actividade comparável entre o genérico e o medicamento inovador. O Requerente discutiu a variação dos níveis de subcomponentes e afirmou que a melhor forma de avaliar a bioequivalência ou semelhança essencial da teicoplanina é a comparação da soma de AUC livre/CIM dos subcomponentes. A AUC de fármaco livre/CIM da soma dos subcomponentes TA2 do Teicoplanin Hospira encontrava-se a 2 % do valor do Targocid e a totalidade dos estudos pré-clínicos de CIM combinados com o estudo da coxa de ratinhos e com títulos de bactericida séricos idênticos proporcionam a garantia de que a actividade microbiológica de ambos os medicamentos é a mesma e que, do ponto de vista farmacodinâmico, os dois medicamentos podem ser considerados equivalentes. Por conseguinte, o Requerente considera que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid.

O CHMP teve em consideração os dados de comparação da farmacocinética, farmacodinâmica e segurança do Teicoplanin Hospira com o medicamento originador. Os resultados mostram que a fracção livre de cada um dos subcomponentes da teicoplanina era semelhante. No entanto, a validade e a sensibilidade da AUC livre e dos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos na avaliação de um medicamento genérico não foi estabelecida, e esta abordagem é contrária à orientação do CHMP sobre a investigação da biodisponibilidade e bioequivalência. A natureza da substância activa e o processo de fermentação utilizado podem resultar em diferenças a nível dos subcomponentes que afectam a lipofilia do medicamento e, como tal, a sua farmacocinética. De facto, os dados farmacocinéticos indicam que não foi possível demonstrar a bioequivalência em relação à AUC. Uma actividade comparável a nível da AUC livre/CIM não permite excluir potenciais diferenças farmacocinéticas, nem o resultado do estudo de bioequivalência. No caso de

genéricos, incluindo esta formulação i.v. de teicoplanina, a bioequivalência deve ser demonstrada, dado que os dados clínicos de apoio não são suficientemente sensíveis para detectar diferenças entre formulações. Além disso, a utilização de valores de CIM de dados publicados em 1984 não é suportada e a correlação da farmacocinética/farmacodinâmica com o resultado clínico e a probabilidade de se atingirem determinados objectivos não é aceite no caso de medicamentos submetidos mediante pedidos abreviados. O CHMP teve igualmente em consideração o facto de os parâmetros farmacocinéticos dos subcomponentes em crianças serem desconhecidos e de as diferenças de composição poderem resultar em diferenças farmacocinéticas mais pronunciadas em crianças, uma vez que os dados da literatura indicam a existência de diferenças entre adultos e crianças a nível das propriedades farmacocinéticas.

Fundamento 3: Além do mais, os dados adicionais não clínicos e de acção bactericida no soro submetidos não são considerados suficientes para demonstrar de forma adequada que o Teicoplanin Hospira é um genérico do medicamento inovador Targocid

O Requerente discutiu a base jurídica do seu pedido, afirmando que tinha sido aceite como tal pelo EMR e por todos os outros Estados-Membros, e considerando que os requisitos desta base jurídica tinham sido cumpridos. Por conseguinte, um estudo de bioequivalência não é requerido, em conformidade com a Nota de orientação sobre a investigação da biodisponibilidade e bioequivalência (*Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* - CPMP/EWP/QWP/1401/98). Para além das diferenças relativamente aos níveis dos subcomponentes TA2, não existem preocupações quanto ao processo de fabrico utilizado, em particular no que respeita a impurezas. O Requerente definiu então o ingrediente activo, fazendo referência à denominação comum internacional (INN) e às monografias de farmacopeias, tendo concluído que o Teicoplanin Hospira cumpre todos os critérios necessários para que seja definido como genérico do medicamento originador. O Requerente discutiu ainda detalhadamente os dados pré-clínicos de suporte, tendo descrito os estudos submetidos (dois estudos de CIM de vários organismos, um modelo de infecção da coxa de ratinhos neutropénicos e um estudo de toxicidade de doses repetidas em ratos). O Requerente concluiu que todos os estudos apoiam a eficácia e segurança do Teicoplanin Hospira e que os resultados eram semelhantes aos obtidos com o medicamento originador. O estudo com o modelo de infecção da coxa de ratinhos foi considerado representativo de infecções profundas e proporciona uma comparação entre as características de penetração nos tecidos do Teicoplanin Hospira e do Targocid. Em conclusão, independentemente da base jurídica, o Requerente acredita que o medicamento foi desenvolvido em conformidade com todas as especificações apropriadas para a teicoplanina e que não são necessários estudos não clínicos adicionais. Todos os subcomponentes são bem caracterizados e prontamente identificáveis e não existem dúvidas de que cada subcomponente individual do Teicoplanin Hospira tem as mesmas características que no Targocid.

O CHMP avaliou os estudos e concluiu que os resultados de CIM eram semelhantes entre o Teicoplanin Hospira e o originador, não tendo sido observadas diferenças a nível da actividade antibacteriana ou da eficácia. Porém, verificou-se que as concentrações dos componentes do fármaco nos tecidos não foram medidas e que, relativamente à toxicologia, não se pode concluir que os dois medicamentos são comparáveis, dado que a histopatologia apenas foi investigada no caso do Teicoplanin Hospira. O CHMP considerou ainda que o estudo conduzido pelo Requerente não demonstrou a bioequivalência entre o Teicoplanin Hospira e o Targocid, e que os estudos de CIM não são suficientemente sensíveis para detectar diferenças entre os dois medicamentos, relativamente à teicoplanina, dado que a actividade antibacteriana *in vitro* é independente da lipofilia, distribuição nos tecidos e *clearance* dos subcomponentes, i.e. diferenças de exposição sistémica. Os resultados de estudos em animais não se sobrepõem aos dados de farmacocinética comparativos de estudos clínicos, no âmbito da avaliação de medicamentos submetidos mediante pedidos abreviados.

FUNDAMENTOS PARA A RECUSA

Em conclusão, o CHMP verificou que, apesar de estar de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, a qualidade do Teicoplanin Hospira é diferente dos subcomponentes do medicamento inovador, dado que o Teicoplanin Hospira não cumpre as especificações do medicamento originador no que respeita

aos subcomponentes glicopeptídicos individuais. Devido a diferenças de exposição sistémica entre o Teicoplanin Hospira e o Targocid, e dado que o efeito das diferenças a nível dos subcomponentes sobre as concentrações de fármaco nos tecidos não foi medido, o CHMP concluiu que a bioequivalência não podia ser demonstrada. Uma vez que os dados adicionais não clínicos e de acção bactericida no soro submetidos não são suficientes para demonstrar de forma adequada que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid, o CHMP manteve o seu parecer prévio de que o pedido actual relativo a este medicamento não pode ser aprovado.

O CHMP,

- considerando que o Teicoplanin Hospira não cumpre as especificações do medicamento originador no que respeita aos subcomponentes glicopeptídicos individuais e revelou não ser bioequivalente ao medicamento originador

- considerando que os dados adicionais não clínicos e de acção bactericida no soro submetidos não são suficientes para demonstrar de forma adequada que o Teicoplanin Hospira é um genérico do Targocid

recomendou a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para Teicoplanin Hospira e denominações associadas (ver Anexo I).