

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)-</u>
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd. (or trading as Marion Merrell or Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Royaume-Uni or trading as Sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Royaume-Uni	TARGOCID®	200 mg	Poudre pour injection	voie intramusculaire/voie intraveineuse	200 mg/3 ml
Royaume-Uni	Aventis Pharma Ltd. (or trading as Marion Merrell or Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Royaume-Uni or trading as Sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Royaume-Uni	TARGOCID®	400 mg	Poudre pour injection	voie intramusculaire/voie intraveineuse	400 mg/3 ml

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Targocid et noms associés (voir Annexe I)

La téicoplanine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, qui est produit par fermentation par *Actinoplanes teichomyceticus* et qui présente une activité bactéricide *in vitro* contre des bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives. Il s'agit d'un antibiotique complexe, constitué de six sous-unités glycopeptidiques étroitement apparentées (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 et A2-5 formant le groupe A2, ainsi que A3), tel que défini dans la monographie actuelle de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) pour la téicoplanine. Certaines sous-unités sont en fait des groupes de pics plus petits, à savoir A2-1, A2-3, A2-5 et A3. Les sous-unités sont séparées par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP), en fonction de leur polarité.

La téicoplanine inhibe la croissance des organismes sensibles en interférant avec la biosynthèse de la paroi cellulaire en un site différent de celui visé par les antibiotiques bêta-lactamines. La synthèse de peptidoglycane est bloquée par des résidus qui se lient spécifiquement à la D-alanyl-D-alanine.

En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation de Targocid et noms associés, la Commission européenne a notifié à l'EMA une saisine officielle formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les RCP autorisés au niveau national pour les produits susmentionnés et d'harmoniser ainsi les RCP dans l'ensemble de l'UE.

- **Questions relatives à la qualité**

Le titulaire de l'AMM a profité de l'occasion pour harmoniser le dossier Qualité de Targocid et noms associés dans le cadre de la procédure de saisine.

Le dossier harmonisé a été fourni pour le principe actif (téicoplanine) et pour des médicaments contenant cette substance: Targocid 100, 200 mg et 400 mg poudre pour solution pour injection et perfusion et Targocid 100, 200 mg et 400 mg poudre et solvant pour solution pour injection et perfusion.

Des informations relatives au principe actif ont été présentées dans un dossier confidentiel de la substance active ou ASMF (*Active Substance Master File*). Des informations détaillées concernant les matières premières, ainsi que les procédés de fermentation et de purification, ont été présentées et jugées acceptables.

Il a été nécessaire d'harmoniser la spécification de la substance active, car des limites plus restreintes pour les sous-unités individuelles ont été approuvées dans certains États membres, comparées à celles de la monographie actuelle de la Ph. Eur. Le spectre des sous-unités de la téicoplanine a été mieux caractérisé. Des limites ont été établies pour toutes les sous-unités individuelles, sur la base de données collectées sur des lots au moment de leur libération et pendant les essais de stabilité. La puissance de la substance active téicoplanine est déterminée conformément à la monographie de la Ph. Eur. pour les essais microbiologiques des antibiotiques. Ces éléments permettent de conclure que les résultats obtenus sur les lots démontrent une bonne cohérence du processus de fabrication.

Un certificat EST valide a été présenté pour la substance active.

Des informations sur le développement, la fabrication et le contrôle du produit fini ont été fournies de façon satisfaisante. Le dossier du produit fini a été mis à jour pour y inclure des études de compatibilité avec différents types de diluants, des sacs et des seringues en PVC, ainsi que des données de stabilité en cours d'utilisation.

Les dosages du produit fini contenant de la téicoplanine sont conventionnellement déclarés et prescrits selon leur masse (p. ex. 200 mg et 400 mg), mais étant donné la variabilité de la substance active, c'est la puissance du produit fini, telle que déterminée par un test microbiologique et déclaré en UI (p. ex. 200 000 UI ou 400 000 UI), qui détermine le contenu quantitatif en substance active du produit fini. Les informations sur le produit ont donc été mises à jour pour indiquer les détails qualitatifs et quantitatifs de la substance active, exprimés en masse et en UI: chaque flacon contient 200 mg (ou 400 mg) de téicoplanine équivalents à 200 000 UI (ou 400 000 UI).

La durée de conservation du produit repose sur des données de stabilité pertinentes.

Les résultats des tests réalisés indiquent une cohérence et une uniformité satisfaisantes pour d'importantes caractéristiques de qualité du produit, qui, à leur tour, conduisent à la conclusion que la performance de ces produits devrait être satisfaisante et uniforme.

- **Questions cliniques**

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Le développement clinique s'est concentré sur la sensibilité de bactéries Gram-positives à la téicoplanine et non sur des indications spécifiques. Conformément à la ligne directrice du CHMP relative à l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (CPMP/EWP/558/95 rev 2), il a été considéré qu'il était acceptable de qualifier les indications de façon plus détaillée.

L'efficacité de la téicoplanine dans le traitement des infections à bactéries Gram-positives a été étudiée dans plusieurs études cliniques, qui ont été soumises lors de l'autorisation initiale, accompagnées de références bibliographiques. Les études cliniques comprenaient deux études thérapeutiques ouvertes non comparatives, l'étude multicentrique européenne (EG-87-42) et l'étude multicentrique américaine ouverte (N-86-04), ainsi qu'une revue des études comparatives menées avec la téicoplanine (EG-87-35). Des infections à bactéries Gram-positives étaient suspectées au niveau de différents sites chez la majorité des patients inclus dans l'étude EG-87-42 (qui était la plus vaste des deux études non comparatives), dont la plupart présentaient des infections de la peau et des tissus mous (IPTM), une septicémie et des infections des os et des articulations. Il y avait également quelques cas d'endocardites, d'infections des voies respiratoires et d'infections des voies urinaires.

Traitement des infections dues à des micro-organismes Gram-positifs

Les infections ci-dessous causées par des micro-organismes Gram-positifs ont été discutées par le CHMP:

- Infections de la peau et des tissus mous (IPTM)

L'efficacité clinique et bactériologique de la téicoplanine a été démontrée dans les IPTM (37,4 % de tous les sites d'infection) dans l'étude EG-87-42 (étude multicentrique européenne).

Le CHMP a conclu que la téicoplanine doit être indiquée dans les IPTM avec complications, c'est-à-dire dans les cas sévères, mais pas pour le traitement des IPTM mineures, conformément à la ligne directrice de la société britannique de chimiothérapie antimicrobienne ou BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*), qui ne recommande pas des antibiotiques systémiques pour le traitement des IPTM mineures.

- Infections des os et des articulations

L'efficacité clinique et bactériologique de la téicoplanine a été démontrée à la fois dans l'étude multicentrique européenne et dans l'étude multicentrique américaine ouverte.

Comme convenu par le CHMP, l'indication pour le traitement des infections des os et des articulations a été maintenue, sans que soient spécialement mentionnées l'ostéomyélite, l'arthrite septique et les infections prothétiques.

- Pneumonie et infections des voies respiratoires

Dans l'étude EG-87-42, l'étude multicentrique européenne, près de 9 % des sujets inclus présentaient des infections de voies respiratoires inférieures. Le taux de guérison et d'amélioration clinique était de 90 % environ et le taux de succès bactériologique était de 76 %. D'autres études ont également été discutées par le titulaire de l'AMM.

Les résultats des différentes études discutées par le titulaire de l'AMM suggèrent que la téicoplanine a une place dans la prise en charge de la pneumonie. Le CHMP a convenu que la téicoplanine peut être indiquée pour le traitement de la pneumonie (pneumonie hospitalière et communautaire), sans restriction de son utilisation en fonction de l'agent pathogène. Cependant, en raison de son spectre limité d'activité antibactérienne, il a été inclus un renvoi à la rubrique 4.4 commentant le spectre limité de l'utilisation antibactérienne et son utilisation rationnelle.

- Bactériémie, septicémie, sepsis

Le sepsis est en général un état secondaire à un site d'infection primaire; il n'a pas été considéré comme étant acceptable en tant qu'indication isolée et a donc été supprimé de la liste des indications. À sa place a été incluse l'indication de bactériémie, conformément à la ligne directrice du CHMP relative à l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Infections des voies urinaires (IVU)

Dans l'étude EG-87-42 (étude multicentrique européenne), l'efficacité clinique et bactériologique de la téicoplanine a été démontrée dans les IVU (8 % de tous les sites d'infection). Étant donné que les IVU sont dues principalement à des bactéries Gram-négatives, le titulaire de l'AMM a estimé que la téicoplanine joue un rôle limité dans la prise en charge des IVU. L'indication a donc été limitée aux infections des voies urinaires avec complications, ce que le CHMP a accepté.

- Endocardite infectieuse

Aucune étude spécifique n'a été réalisée par le titulaire de l'AMM à l'appui de cette indication. Cependant, quelques cas d'endocardite étaient inclus dans les études menées en ouvert (EG-87-42 et N-86-04) à l'appui de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Dans l'étude EG-87-42, le résultat clinique obtenu pour l'endocardite était de 83 % (en excluant les patients considérés comme non évaluables).

Le titulaire de l'AMM a apporté des preuves issues de publications, étayant l'utilisation de la téicoplanine en association avec d'autres agents antimicrobiens, tels que des aminoglycosides. Par conséquent, le CHMP était d'accord avec la proposition du titulaire de l'AMM, selon laquelle la téicoplanine doit être utilisée en association avec d'autres agents antimicrobiens, le cas échéant, comme l'indique le renvoi à la rubrique 4.4.

- Péritonite associée à une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)

Il existe des éléments permettant de suggérer que la téicoplanine est efficace dans cette indication. En effet, dans une méta-analyse de Cochrane d'essais randomisés contrôlés (ERC) menés chez des adultes et des enfants sous DPCA associée à une péritonite, malgré l'absence de différence de taux de réponses primaires et de rechutes entre les traitements intrapéritonéaux (IP) à base de glycopeptides et les traitements par des céphalosporines de première génération, les glycopeptides étaient plus à même d'assurer une guérison complète et l'échec du traitement primaire était moins probable avec la téicoplanine qu'avec la vancomycine (Wiggins *et al.*, 2008)¹. Tenant compte de l'ensemble des

¹ Wiggins KJ, Cochrane Collaboration review and meta-analysis 2008.

informations disponibles, le CHMP a convenu que cette indication doit être maintenue dans le RCP harmonisé.

Prophylaxie des infections dues à des micro-organismes Gram-positifs

Quatre études comparatives de prophylaxie ont été menées.

Les études présentées à l'appui de l'utilisation prophylactique en chirurgie cardiaque suggèrent que la téicoplanine n'était pas efficace pour la prévention des infections post-opératoires.

L'indication d'utilisation prophylactique de la téicoplanine en chirurgie orthopédique n'a pas été suffisamment justifiée. Les données n'ont pas été jugées assez robustes, car il s'agissait d'études comparatives ouvertes, qui ne démontraient pas que la téicoplanine était supérieure aux médicaments de comparaison. Par conséquent, l'indication d'utilisation prophylactique de la téicoplanine n'a pas été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

Aucune donnée justifiant l'utilisation de la téicoplanine dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a été soumise.

Concernant la prophylaxie en chirurgie dentaire, les résultats suggèrent que la téicoplanine pourrait être utile. Toutefois, cette indication n'est pas recommandée dans les actuelles lignes directrices relatives à la prise en charge de l'endocardite infectieuse, comme l'a souligné le titulaire de l'AMM, et la suppression de cette indication a donc été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

Traitement des diarrhées et colites accompagnées d'infections par *Clostridium difficile*

Dans le programme de développement clinique de la téicoplanine, trois études ouvertes, non contrôlées, ont été menées avec la formulation IV de la téicoplanine, administrée par voie orale pour des diarrhées associées à des antibiotiques (DAA) et des colites pseudomembraneuses (CPM) dues à *C. difficile*. Au total (données regroupées), 72 épisodes d'infection ont été traités chez 71 patients adultes. Les résultats de ces trois études ont montré que la téicoplanine permet d'obtenir un taux global de réponse clinique et bactériologique de près de 90 % chez des patients dont les cultures et les recherches de toxines sont positives. Les propriétés pharmacocinétiques de la téicoplanine dans le traitement de *Clostridium difficile* ont fait l'objet de l'étude DRC342-DLI073. Cette indication a été considérée par le CHMP comme étant acceptable, car il apparaît que la téicoplanine n'est pas fortement absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

Population pédiatrique

La rubrique 4.1 du RCP n'inclut pas la population pédiatrique dans tous les États membres. Dans la plupart d'entre eux, la posologie pour les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés est indiquée dans la rubrique 4.2.

Quatre études cliniques ont fourni des données chez des enfants ayant reçu des protocoles de traitements pédiatriques spécifiques et une étude incluait 7 nouveau-nés. Ces études étaient de petite taille et l'expérience clinique acquise avec la téicoplanine chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants est limitée. Cependant, les données disponibles suggèrent que la téicoplanine administrée par voie IV ou IM à la posologie de 10 mg/kg toutes les 12 heures pour 1 à 5 doses (dose de charge), puis 6 à 10 mg/kg une fois par jour, est efficace dans le traitement des infections à bactéries Gram-positives comme la septicémie, les infections de la peau et des tissus mous, les infections des os et des articulations, les infections des voies respiratoires inférieures et en cas de neutropénie et de fièvre chez les enfants. En concordance avec les études menées chez les adultes, la guérison clinique était supérieure à 80 %.

Comme la téicoplanine est déjà utilisée chez les enfants dans la plupart des États membres et que les lignes directrices cliniques recommandent son utilisation chez les enfants, l'indication d'utilisation de la téicoplanine chez les enfants, ainsi que chez les nouveau-nés et les nourrissons, a été soutenue par le CHMP.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Posologie

L'activité antimicrobienne de la téicoplanine est supposée dépendre de concentrations résiduelles supérieures à la CMI d'agents pathogènes particuliers et également de la durée pendant laquelle les concentrations résiduelles restent supérieures à la CMI. Le titulaire de l'AMM a proposé qu'une concentration plasmatique résiduelle de 10 mg/l (telle que mesurée par chromatographie en phase liquide à haute performance) doit être maintenue pour la plupart des infections et que des concentrations plus élevées, de 15 à 30 mg/l, doivent être envisagées pour l'endocardite, l'arthrite septique et l'ostéomyélite en cas d'infections graves.

Sur la base des simulations de Monte Carlo réalisées par Yamada *et al.*², le titulaire de l'AMM a proposé une dose de charge de 6 mg/kg BID pendant 3 administrations pour la majorité des infections et de 12 mg/kg BID pendant 3 à 5 administrations pour les infections des os et des articulations et pour l'endocardite infectieuse. La dose de charge de 12 mg/kg BID correspond à celle actuellement recommandée dans les RCP de la France et de la Finlande. Une mise en garde a été incluse dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP, indiquant que les patients doivent être particulièrement surveillés pour détecter des effets indésirables, lorsque le dosage plus élevé, de 12 mg/kg BID, leur est administré.

Les données de sécurité pour la dose de charge de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour) étant limitées, le titulaire de l'AMM était d'accord avec la demande du CHMP de réaliser une étude de sécurité après autorisation (PASS) appropriée, pour évaluer la sécurité de la dose de charge plus élevée, de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour). Le titulaire de l'AMM a également accepté de répondre à la demande du CHMP de soumettre un plan de gestion des risques (dans lequel sera inclus le protocole de la PASS), en particulier pour traiter correctement le risque potentiel important de fréquence accrue de néphrotoxicité et d'autres effets indésirables graves avec les doses de charge de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour).

Comme c'est le cas actuellement dans certains États membres, la dose de maintien de 6 à 12 mg/kg une fois par jour, selon le type d'infection, a été maintenue: 6 mg/kg une fois par jour pour les infections avec complications de la peau, des tissus mous et des voies urinaires, ainsi que pour la pneumonie et 12 mg/kg une fois par jour pour les infections des os et des articulations et pour l'endocardite.

La durée totale du traitement par la téicoplanine n'a pas été indiquée avec précision, car elle doit être ajustée individuellement, en fonction de la gravité et du type sous-jacents de l'infection, de la réponse clinique du patient et de facteurs propres au patient, tels que l'âge et la fonction rénale. Pour l'endocardite infectieuse, le CHMP a considéré que 21 jours serait la durée minimale d'utilisation et que le traitement au-delà de 4 mois doit être évité.

² Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, Oishi R, Yamada T, Kawashiri T, Oishi R (2012). Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 (2012) 344– 348.

Mode d'administration

Bien qu'aucune preuve pharmacocinétique n'ait été présentée, la logique d'une administration en bolus à la place d'une perfusion de 30 minutes pour faciliter l'utilisation chez les patients en soins externes a été considérée par le CHMP comme étant acceptable. Targocid n'est pas administré par la voie intraventriculaire, mentionnée comme mise en garde spéciale dans la rubrique 4.4.

Mesure de la concentration sérique

Les informations relatives à la mesure des concentrations sériques résiduelles de la téicoplanine obtenues par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) et par test immunologique en polarisation de fluorescence ou FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*) ont été considérées par le CHMP comme étant acceptables. Comme il est proposé que la dose de charge doit être administrée 3 à 5 fois, il a été mentionné dans le RCP que les concentrations sériques résiduelles doivent être vérifiées à la fin de la posologie de charge. La mesure des concentrations sériques résiduelles est également recommandée au moins une fois par semaine pendant le traitement de maintien.

Population pédiatrique

Dans les quatre études publiées du dossier initial, les posologies de la téicoplanine dans l'ensemble des études allaient de 6 mg/kg la dose unitaire à une dose de charge de 10 mg/kg toutes les 12 heures à raison de 3 doses, suivies d'une dose de maintien quotidienne de 10 mg/kg.

Bien qu'aucune modélisation PK-PD n'ait été réalisée, la posologie proposée pour les enfants est basée sur des simulations de Monte Carlo effectuées par Lucas *et al.* en 2004³ et Reed en 1997⁴, ce qui a été considéré par le CHMP comme étant acceptable.

Adultes et personnes âgées présentant une insuffisance rénale

La nécessité d'ajuster la dose à partir du quatrième jour de traitement par la téicoplanine chez les patients insuffisants rénaux a été incluse.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Le titulaire de l'AMM a modifié la rubrique 4.3 uniquement en incluant l'hypersensibilité à la téicoplanine (ou à l'un des excipients).

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La formulation du profil de sécurité principal ou CSP (*core safety profile*) actuel, accepté dans le cadre de la procédure numéro GR/H/PSUR/0001/001 de partage des tâches relatives aux rapports périodiques de sécurité (PSUR), a été proposée par le titulaire de l'AMM pour le RCP harmonisé. Toutes les informations de sécurité importantes qui ont été incluses dans le RCP sont énumérées par ordre d'importance: réactions d'hypersensibilité, réactions dues à la perfusion («syndrome de l'homme rouge»), réactions bulleuses sévères [y compris syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)], mise en garde concernant les effets indésirables possibles avec la dose de charge plus élevée, de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour), thrombocytopénie, néphrotoxicité, ototoxicité et surinfection. Une mise en garde modifiée concernant les réactions d'hypersensibilité, pour traiter les cas mortels qui ont été rapportés et pour insister sur la possibilité d'hypersensibilité croisée à la vancomycine, a été proposée par le titulaire de l'AMM et acceptée par le CHMP. Aucune donnée de soutien pour l'inclusion de la mention «convulsions après administration intraventriculaire» n'a été

³ Lucas JC, Karikas G, Gazouli M, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. *Pharm Res* 2004; 21: 2064-71.

⁴ Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, et al. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 789-96.

reprise. Néanmoins, une mise en garde a été ajoutée dans cette rubrique indiquant que «la téicoplanine ne doit pas être administrée par voie intraventriculaire».

Rubrique 4.5- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'absence d'interactions entre la téicoplanine et d'autres antibiotiques, antihypertenseurs, cardiotropes, antidiabétiques et anesthésiques, a été incluse dans le RCP harmonisé proposé.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique avec la téicoplanine n'a été menée par le titulaire de l'AMM et aucune donnée publiée n'a été reprise de littérature. Une mention concernant l'absence d'études d'interactions spécifiques a été ajoutée dans le RCP par le titulaire de l'AMM et acceptée par le CHMP.

Concernant les interactions avec la téicoplanine, il est connu qu'en raison de la possibilité d'effets indésirables accrus, la téicoplanine doit être administrée avec prudence aux patients recevant simultanément des médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques, tels que des aminoglycosides, l'amphotéricine B, la ciclosporine et le furosémide. L'inclusion de cette information dans le RCP harmonisé a été proposée par le titulaire de l'AMM et a été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

Rubrique 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement

Le titulaire de l'AMM a aligné le texte de façon à ce qu'il soit conforme au CSP et à la ligne directrice du CHMP relative à l'évaluation des risques que présentent les médicaments pour la reproduction humaine et pour l'allaitement, intitulée «Des données à l'étiquetage» (EMA/CHMP/203927/2005). Le demandeur n'a pas présenté de données pour démontrer une absence d'effet chez les nouveau-nés ou les nourrissons allaités; la phrase «Aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est prévu, car la téicoplanine n'est pas absorbée par voie orale» a donc été supprimée. Conformément à la ligne directrice du CHMP et à celle pour le RCP, le demandeur a également inséré des informations concernant la fécondité.

La formulation proposée a été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La formulation du CSP accepté dans le cadre de la procédure GR/H/PSUR/0001/001 de partage des tâches relatives aux PSUR a été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Globalement, les effets indésirables énumérés dans le CSP, accepté dans le cadre de la procédure numéro GR/H/PSUR/0001/001 de partage des tâches relatives aux PSUR, ont été inclus dans la rubrique 4.8 du RCP harmonisé proposé, en utilisant les termes préférés (TP) et la classification du système de classes d'organes MedDRA (SOC, *System Organ Class*).

Les fréquences de tous les effets indésirables répertoriés ont été calculées à l'aide des données des résultats obtenus aux essais cliniques réalisés en interne et utilisés dans la soumission initiale, et ces données ont été incorporées dans le CSP au cours de la procédure numéro GR/H/PSUR/0001/001 de partage des tâches relatives aux PSUR, qui a été accepté par les États membres. Le RCP harmonisé proposé qui reprend les modifications a été considéré par le CHMP comme étant acceptable.

L'effet de la dose de charge plus élevée (telle que proposée dans la rubrique 4.2) sur l'éventuelle survenue d'effets indésirables du médicament a également été traité par le titulaire de l'AMM. Cette dose de charge de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour) n'étant pas bien établie, une mention claire a été incluse dans la rubrique 4.8 du RCP, indiquant que les patients doivent être surveillés tout spécialement pour détecter des effets indésirables lors de l'administration des dosages plus élevés, de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour). De plus, comme mentionné ci-dessus, il a été demandé au titulaire de l'AMM de réaliser une PASS appropriée pour évaluer la sécurité de ce dosage plus élevé.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Aucune réaction spécifique nouvelle due au surdosage de la téicoplanine dans la population adulte n'a été identifiée. Dans la population pédiatrique, il n'a pas été observé d'effet indésirable dans la majorité des cas de surdosage de la téicoplanine; de l'agitation et des vomissements se confondent avec les traitements concomitants ou l'état clinique. La formulation du CSP accepté dans le cadre de la procédure numéro GR/H/PSUR/0001/001 de partage des tâches relatives aux PSUR a été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Le spectre antibactérien a été mis à jour conformément à la note explicative du CHMP relative à l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (CHMP/EWP/558/95 rev 2).

Dans la version actuelle des CMI critiques de l'EUCAST, la résistance critique de *Staphylococcus aureus* a été abaissée à une valeur > 2 mg/ml pour éviter le signalement des isolats de *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (isolats GISA), car les infections graves par des isolats GISA ne peuvent être traitées par des doses plus fortes de vancomycine ou de téicoplanine.

En ce qui concerne *Enterococcus spp.*, la résistance critique à la téicoplanine a été abaissée à une valeur > 2 mg/ml pour éviter des signalements erronés d'isolats présentant une résistance ayant pour médiateur le gène Van-A. Pour les staphylocoques coagulase négatifs (SCoN), la résistance critique est > 4 mg/ml.

Le spectre microbiologique de la téicoplanine couvre les staphylocoques, y compris *Staphylococcus aureus* sensible ou résistant à la méthicilline, *Streptococcus pneumoniae* et d'autres streptocoques dont principalement *Streptococcus pyogenes*, des streptocoques du groupe Viridans et *Enterococcus faecalis*.

De récentes études de bactéricidie en fonction du temps confirment que l'activité bactéricide *in vitro* de la téicoplanine est testée de façon optimale en suivant les lignes directrices du CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), avec une tolérance fixée à 24 heures.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

L'harmonisation de la rubrique des propriétés pharmacocinétiques dans le RCP de la téicoplanine repose sur les données qui ont d'abord été fournies dans la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché et des données plus récentes issues d'une recherche dans la littérature. Le format général proposé par le titulaire de l'AMM est conforme à la ligne directrice de l'UE relative au RCP et est donc considéré par le CHMP comme étant acceptable. La linéarité des propriétés pharmacocinétiques, ainsi qu'une mention concernant des populations spéciales, ont également été incluses, conformément à la ligne directrice de l'UE susmentionnée.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Le RCP harmonisé proposé a été mis à jour avec des informations supplémentaires sur les organes cibles et la toxicité pour la reproduction. Les données de sécurité préclinique rapportées étayent les modifications proposées et sont présentées dans le rapport d'expert sur la documentation toxicologique et pharmacologique. D'autres modifications de la formulation de la rubrique concernant la toxicité pour la reproduction ont été incluses, comme l'a demandé le CHMP.

Notice

À la suite de toutes les modifications du RCP, plusieurs modifications correspondantes ont été apportées à la notice. Un test de lisibilité a été réalisé et soumis pendant la procédure de saisine. La formulation finale de la notice a été acceptée par le CHMP.

Activités de minimisation des risques

Étude de sécurité après autorisation (PASS)

Comme les données de sécurité pour la dose de charge de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour) sont limitées, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de mener une étude de sécurité après autorisation (PASS, *post-authorisation security study*) pour évaluer la sécurité de la dose de charge plus élevée, de 12 mg/kg BID. Cette PASS est imposée comme condition à remplir pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire de l'AMM doit soumettre le protocole de l'étude à l'Agence européenne des médicaments et au PRAC pour évaluation, conformément aux exigences du module VIII des bonnes pratiques de pharmacovigilance (Addendum I). Les protocoles, résumés et rapports d'étude finals doivent être soumis au format décrit dans l'annexe III du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission. Le protocole de l'étude doit être entré dans le registre électronique de l'UE des études après autorisation (registre UE des PASS) avant le début de la collecte de données.

Le protocole de l'étude de cette PASS non interventionnelle doit être soumis dans un délai de 2 mois après la décision de la Commission.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de soumettre un PGR dans un délai de 6 mois après la décision de la Commission pour traiter de façon appropriée les risques potentiels importants, en particulier la fréquence accrue de néphrotoxicité et d'autres réactions graves aux doses de charge de 12 mg/kg BID (24 mg/kg/jour). Le protocole de la PASS doit également être inclus dans le PGR.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

En conclusion, sur la base de l'évaluation des propositions soumises par le titulaire de l'AMM et des discussions du comité, le CHMP a adopté les informations harmonisées sur le produit, comprenant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage et les notices pour Targocid et noms associés.

Un module 3 harmonisé a également été adopté.

Sur la base des éléments qui précèdent, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Targocid et noms associés est favorable et que les documents harmonisés des informations sur le produit peuvent être approuvés.

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a pris en considération les divergences identifiées dans les informations sur le produit pour Targocid et noms associés concernant les rubriques des indications thérapeutiques, de la posologie et du mode d'administration, les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi, ainsi que les autres rubriques du RCP;
- le comité a examiné les données disponibles présentées par le titulaire de l'AMM, issues des études cliniques existantes, les données de pharmacovigilance et la littérature publiée, justifiant l'harmonisation proposée du RCP;

- le comité a approuvé l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Targocid et noms associés (voir Annexe I).

De plus, le CHMP a recommandé des conditions à remplir pour l'autorisation de mise sur le marché, exposées dans l'annexe IV.