

ANNEXE II

Conclusions scientifiques et motifs de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Tazocin et noms associés (voir annexe I)

Tazocin était inclus dans la liste des produits soumis à une harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP) à la suite de décisions nationales divergentes prises par les États membres à propos de l'autorisation du produit. Le sodium de pipéracilline est une uréidopénicilline semi-synthétique possédant une activité antibactérienne à large spectre utilisée pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, et dues à d'autres bactéries sensibles. Son rôle clinique a été renforcé par l'addition d'un inhibiteur irréversible de la β-lactamase (tazobactam), qui protège la pipéracilline de la dégradation enzymatique par une bactérie produisant de la β-lactamase, ce qui élargit son spectre antimicrobien. Le tazobactam est un dérivé de sulfone d'acide pénicillanique possédant des propriétés inhibitrices de la β-lactamase similaires à celles du sulbactam bien qu'il soit considéré comme plus puissant. L'association de pipéracilline et de tazobactam dans un rapport 8:1 est efficace dans le traitement des infections polymicrobiennes modérées à sévères notamment des infections intra-abdominales, de la peau et des tissus mous et elle est approuvée et commercialisée pour le traitement d'un certain nombre d'infections à organismes aérobies et anaérobies gram-positif et gram-négatif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a saisi cette opportunité pour harmoniser le module 3 et a soumis un Résumé Global de la Qualité (QOS) mis à jour. Le CHMP a décidé de supprimer la triple association (administration intramusculaire avec de la lidocaïne) du champ de la procédure, conformément à la notification. À la suite de l'évaluation initiale, un certain nombre de listes de questions en suspens ont été examinées. Un groupe de rédaction du CHMP s'est réuni à deux occasions.

Section 4.1 –Indications thérapeutiques

Le TAMM a proposé une liste d'indications harmonisées basée sur les lignes directrices en vigueur (la ligne directrice de la CE relative au RCP, septembre 2009, et la *note d'orientation sur l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (CPMP/EWP/558/95 rév 1 - Note for guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, 2004)* ainsi que sur la fiche technique CDS (*Core Data Sheet*) du TAMM. Le CHMP a fourni des informations d'ordre général sur la Section 4.1, en remarquant que la note d'orientation stipule qu'une indication peut être approuvée si les résultats cliniques soutiennent un rapport bénéfice risque favorable et reflètent la plage des types et la sévérité des infections que l'on rencontre couramment. Les indications doivent être spécifiques (d'un site particulier). Si un agent peut être utilisé dans certaines sous-populations de patients (comme les patients immunocompromis), il est néanmoins nécessaire que les indications soient aussi spécifiques que possible en se fondant sur les données disponibles. Des indications spécifiques sont examinées ci-dessous par site d'infection. Pour toutes les indications, les différences concernant les pratiques cliniques et les recommandations nationales en matière de traitement sont visées par la formulation «*Il doit être tenu compte des instructions officielles sur l'utilisation appropriée des antibiotiques*».

1. Infections respiratoires basses

Le CHMP a examiné les données soumises mais a estimé que les termes «infection respiratoire» (IR) et «infection respiratoire basse» (IRB) ne sont pas spécifiques et que leur signification précise ouvre la voie à une interprétation ouverte et a donc séparé la discussion sur la pneumonie extrahospitalière (PEH) de celle relative à la pneumonie nosocomiale (PN), incluant la pneumonie acquise sous ventilateur (PAV).

En ce qui concerne la PEH, le CHMP a constaté que les études non comparatives soumises dans le contexte de l'AMM initiale ont été menées en incluant des patients atteints d'infections respiratoires, y compris d'infections respiratoires basses et d'une exacerbation aiguë de la bronchite chronique (EABC). Le CHMP a considéré que l'EABC ne peut pas être acceptée en raison de l'absence d'étude de supériorité.

En ce qui concerne la PN, le CHMP a noté que les études comparatives présentées incluaient des patients atteints de PN seule, de PN plus PAV ou de PAV seule. Ces études utilisaient un certain nombre de régimes différents de Tazocin et divers comparateurs, tous administrés avec ou sans un

aminoglycoside dans des études différentes. L'ensemble des résultats suggère qu'une dose de 4,5 g administrée, soit toutes les 8 heures, soit, de préférence, toutes les 6 heures, montre une efficacité satisfaisante dans le traitement de patients atteints de PN et de PAV. Le CHMP estimait dès lors que les preuves sont suffisantes pour soutenir l'utilisation de Tazocin dans le traitement de la PN et de la PAV.

Le CHMP a conclu que le TAMM a apporté des preuves suffisantes démontrant l'efficacité de Tazocin dans le traitement des «infections respiratoires basses» (IRB). Le CHMP a considéré que Tazocin est un agent de valeur en raison de son activité antibactérienne large, y compris sur de nombreux pathogènes Gram-positif et Gram-négatif, anaérobies, ainsi que sur plusieurs organismes multirésistants courants dans les infections nosocomiales. C'est pourquoi le médicament ne doit pas être utilisé en cas d'infection moins sévère, lorsque des alternatives plus appropriées sont disponibles, mais réservé aux patients gravement malades atteints de PEH qui nécessitent une hospitalisation. En conclusion, conformément à la position du groupe de rédaction du CHMP, le CHMP a estimé, compte tenu de la vaste expérience clinique et malgré les données limitées, que Tazocin couvre la plupart des organismes responsables de PEH, PN et PAV sévères. Le CHMP a adopté l'indication harmonisée suivante:

«Pneumonie sévère, incluant la pneumonie nosocomiale et la pneumonie acquise sous ventilateur»

2. Infections urinaires

Le CHMP a évalué les données soumises et a noté que la plupart des États membres citent les infections urinaires (IU) comme constituant une indication et que dans certains RCP, l'indication est restreinte aux IU compliquées. D'après les nombreuses études cliniques, les propriétés pharmacocinétiques de Tazocin et son spectre antibactérien, l'efficacité du médicament est établie dans cette indication, mais le CHMP a également noté que l'IU non compliquée est une infection très courante et conformément aux documents d'orientation internationaux, il existe plusieurs options de traitement recommandées, n'incluant généralement pas Tazocin. Comme déjà mentionné, l'association pipérazacilline-tazobactam doit être réservée aux situations dans lesquelles un agent à large spectre est réellement nécessaire, ce qui exclut le traitement des infections non sévères. Le CHMP estimait par conséquent que Tazocin n'est pas approprié pour le traitement de routine des infections urinaires non compliquées. Par contre, l'indication plus limitée aux infections urinaires non compliquées et à la pyélonéphrite était proposée, conformément à d'autres médicaments récemment harmonisés et à la pratique clinique. À la suite de discussions avec le groupe de rédaction du CHMP, et se fondant sur l'ensemble des données disponibles, le CHMP a décidé de restreindre l'indication et a adopté l'indication suivante:

«Infections urinaires compliquées (comprenant la pyélonéphrite)»

3. Infections gastro-intestinales, biliaires et abdominales

Le CHMP a évalué les données soumises et a noté que tous les États membres concernés avaient inclus l'indication infections intra-abdominales, bien que la formulation exacte varie. Le CHMP a révisé la proposition du TAMM pour l'aligner sur les lignes directrices actuelles et estimait que les informations disponibles soutiennent suffisamment l'utilisation d'une dose de Tazocin de 4,5 g toutes les 8 heures pour cette indication. À la suite de discussions avec le groupe de rédaction du CHMP, et se fondant sur l'ensemble des données disponibles, le CHMP a décidé de restreindre l'indication et a adopté l'indication suivante:

«Infections intra-abdominales compliquées»

4. Infections de la peau et des tissus mous

Le CHMP a examiné les données soumises, mais il a constaté que les études comparatives étaient toutes réalisées à la posologie initiale approuvée aux États-Unis de 3,375 g toutes les 6 heures. Le CHMP estimait que les études suggèrent que Tazocin est efficace dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous (IPTM) et était d'avis que la sécurité et l'efficacité de Tazocin dans le traitement des IPTM sont suffisamment justifiées par de nombreuses études cliniques, les lignes directrices relatives au traitement émanant de sociétés scientifiques et l'expérience acquise dans la pratique clinique. Toutefois, la formulation proposée par le TAMM n'était en conformité ni avec la terminologie européenne courante ni avec la formulation utilisée dans plusieurs procédures récemment finalisées pour les génériques. À la suite de discussions avec le groupe de rédaction du CHMP, et se fondant sur l'ensemble des données disponibles, le CHMP a décidé de restreindre l'indication et a adopté l'indication suivante:

«Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris les infections du pied chez le diabétique)»

5. Infections chez les patients neutropéniques

Le CHMP a pris note des informations communiquées. À la suite de discussions avec le groupe de rédaction du CHMP, et se fondant sur l'ensemble des données disponibles, le CHMP a décidé de reformuler l'indication et a adopté l'indication suivante:

«Tazocin peut être utilisé dans la gestion des patients neutropéniques présentant une fièvre soupçonnée d'être due à une infection bactérienne»

6. Septicémie, bactériémie

Le CHMP a pris note des informations communiquées et reconnu que plusieurs études ont démontré la sécurité et l'efficacité de Tazocin dans la gestion des patients atteints de septicémie et que les agents à large spectre comme une association pipéracilline-tazobactam sont, dans ce cas, largement utilisés dans la pratique clinique. Le CHMP a noté que les arguments justificatifs sont essentiellement issus d'études menées chez des patients atteints de neutropénie fébrile et que, dans l'ensemble des études, environ un quart des patients seulement étaient atteints de «bactériémie». Il a constaté que l'efficacité de l'association pipéracilline-tazobactam était similaire à celle du comparateur utilisé dans les études et que tous les cas de «bactériémie» concernaient des patients faisant l'objet d'une ou de plusieurs autres indications. L'analyse combinée incluait des patients dont les cultures de sang donnaient des résultats positifs, cependant, aucune des études n'avait défini ces patients de manière prospective et il est par conséquent fort probable que la plupart de ces patients ne répondraient pas aux critères de sepsie. Toutefois, compte tenu de l'avis du groupe de rédaction du CHMP, malgré les données très limitées relatives à cette indication et reconnaissant les difficultés que représentent la conduite d'une analyse rétrospective, le CHMP était d'avis que l'association pipéracilline-tazobactam a une activité antibactérienne de large spectre et constitue par conséquent une option appropriée pour le traitement de la bactériémie. Le CHMP a adopté l'indication harmonisée suivante:

«Traitement des patients atteints d'une bactériémie associée, ou suspectés de l'être, à l'une quelconque des infections citées ci-dessus».

7. Infections gynécologiques incluant l'endométrite postpartum et la maladie inflammatoire pelvienne

Le CHMP a pris note des données soumises mais a considéré que celles-ci sont inappropriées pour soutenir l'indication large alléguée ou une version qualifiée quelconque de cette indication. Le CHMP a par conséquent supprimé cette indication.

8. Infections des os et des articulations

Le CHMP a pris note des données soumises et constaté que l'indication relative aux infections des os et des articulations était approuvée dans environ la moitié des États membres de l'UE. Toutefois, la seule étude étant la demande européenne initiale relative à Tazocin pour l'indication concernant les infections des os et des articulations était une étude non-comparative ouverte et aucune donnée issue d'une étude comparative n'a été fournie. Les résultats de trois études ouvertes dans lesquelles une dose unique était administrée afin de caractériser la pénétration dans les tissus de l'association pipéracilline-tazobactam ont été communiqués mais ces données ne peuvent pas à elles seules justifier l'indication alléguée. Bien que les données pharmacocinétiques suggèrent que les concentrations de pipéracilline et de tazobactam dans le tissu osseux et synovial sont suffisantes pour traiter la majorité des infections causées par des organismes sensibles, la documentation clinique disponible est considérée comme trop limitée et insuffisante pour justifier une indication dans le traitement des infections des os et des articulations. Le CHMP a par conséquent supprimé cette indication.

9. Nouveau-nés et enfants

Le CHMP a examiné les données soumises et estimé que les résultats obtenus chez les adultes étaient considérés comme pertinents et que les informations pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour extrapoler l'efficacité à la population pédiatrique. Comme les données cliniques chez les enfants sont très peu nombreuses et devront essentiellement être déduites par extrapolation à partir de la population adulte, l'approbation des indications pour cette population sera influencée par les indications approuvées pour la population adulte. Compte tenu des informations transmises et de l'expérience clinique de la sécurité et de l'efficacité de l'association pipéracilline-tazobactam chez les enfants neutropéniques et non-neutropéniques, le CHMP a estimé que l'inclusion des indications pédiatriques concernant les enfants neutropéniques est justifiée. Une vaste expérience a été acquise en ce qui concerne le traitement des adultes ainsi que des enfants neutropéniques de plus de 2 ans présentant une fièvre soupçonnée d'être due à une infection bactérienne, souvent en association avec

un aminoglycoside et la sécurité de l'association pipéracilline-tazobactam est bien documentée chez les patients immunocompétents. De même, les données cliniques et pharmacocinétiques provenant d'études comparatives menées chez l'adulte et chez l'enfant ainsi que la vaste expérience clinique acquise chez l'enfant âgé de plus de 2 ans soutiennent l'efficacité et la sécurité du traitement dans les infections intra-abdominales chez les patients pédiatriques. Le CHMP a modifié la formulation de l'indication afin de refléter la population sur laquelle portait l'étude pivot et la pratique actuelle et l'a harmonisée avec l'indication chez l'adulte. En conclusion, le CHMP a adopté les indications harmonisées suivantes:

«Enfants âgés de 2 à 12 ans

- *Infections intra-abdominales compliquées*

Tazocin peut être utilisé dans la gestion des enfants neutropéniques présentant une fièvre soupçonnée d'être due à une infection bactérienne»

Section 4.2 Posologie et mode d'administration

En ce qui concerne le mode d'administration, le CHMP a recommandé une perfusion intraveineuse de plus de 30 minutes, en se fondant sur la relation entre l'efficacité et la durée pendant laquelle la concentration de médicament libre (non lié) dans le sang dépasse la CMI de l'organisme ($T > CMI$). Les infections dues à des bactéries d'une CMI d'une valeur plus élevée nécessiteront des administrations plus fréquentes, alors que les bactéries plus sensibles peuvent être traitées de manière appropriée en procédant à des administrations moins fréquentes. En ce qui concerne les patients adultes et les adolescents (âgés de plus de 12 ans), la dose dépend de la sévérité, de la localisation de l'infection et de l'indication. Le CHMP a fixé une dose de 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam administrée toutes les 5 à 8 heures. Le CHMP a également mis en œuvre une présentation tabulaire des doses. Le CHMP a également décidé qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. En ce qui concerne les enfants âgés de 2 à 12 ans ayant une fonction rénale normale, le CHMP a fixé une posologie de 80/10 mg/kg toutes les 6 heures pour les enfants neutropéniques et de 100/12,5 mg/kg toutes les 8 heures pour les infections intra-abdominales compliquées. Le CHMP a approuvé un énoncé stipulant que la durée habituelle du traitement pour la plupart des indications se trouve dans la plage de 5 à 14 jours mais que la durée du traitement doit être guidée par la sévérité de l'infection, le ou les agents pathogènes et l'évolution de l'état clinique et bactériologique du patient. En conclusion, le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la Section 4.2.

Section 4.3 – Contre-indications

Des informations sur l'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des autres composants et l'hypersensibilité aux β -lactames et aux inhibiteurs de la β -lactamase spécifique de la classe étaient incluses et le TAMM a proposé un texte harmonisé conforme à sa fiche technique CDS (*Core Data Sheet*) actuelle. Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la Section 4.3.

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

La proposition du TAMM était conforme à sa fiche technique CDS (*Core Data Sheet*). Le CHMP était d'accord avec la proposition du TAMM mais a ajouté certains points, en particulier il a inséré une mise en garde concernant l'utilisation chez des patients ne présentant pas de réaction d'hypersensibilité sévère vis-à-vis des β -lactames de type non-pénicilline, mais qui pourraient avoir présenté des réactions non-sévères et une mise en garde relative à la colite pseudomembraneuse. Une information sur l'émergence d'organismes résistants a été ajoutée. Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la Section 4.4.

Section 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le TAMM a mentionné les interactions suivantes: relaxants musculaires non dépolarisants, anticoagulants oraux, méthotrexate, probénécide, aminoglycosides et vancomycine et fourni une vue d'ensemble sur les divergences entre les textes approuvés à l'échelle nationale pour la section 4.5. Le TAMM a proposé une Section 4.5 harmonisée, conforme à sa fiche technique CDS (*Core Data Sheet*). Le CHMP a approuvé les informations disponibles sur les études concernant les interactions et a adopté un texte harmonisé pour la Section 4.5.

Section 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement

Le TAMM a déclaré que le contenu de la section '4.6 Grossesse et allaitement' était identique dans tous les pays bien que la formulation utilisée soit légèrement différente. Le TAMM a proposé une formulation conforme à sa fiche technique CDS (*Core Data Sheet*). Le CHMP considérait que la justification fournie par le TAMM était acceptable mais il a inclus une mention concernant les études montrant une toxicité développementale chez les animaux. Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la Section 4.6.

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

Le TAMM a proposé une formulation conforme à sa CDS. Le CHMP a adopté un texte harmonisé révisé pour la Section 4.7.

Section 4.8 – Effets indésirables

Le TAMM n'a constaté aucune différence majeure au niveau des RCP approuvés à l'échelle nationale pour la Section 4.8. Plusieurs États membres utilisaient la formulation périmée de la classification systémique des organes (*Systemic Organ Classes* ou SOC) et les effets indésirables étaient dans certains cas cités avec des fréquences différentes. Le TAMM a fourni une vue d'ensemble sur les divergences entre les textes approuvés à l'échelle nationale et proposé un texte harmonisé pour cette section, actualisée conformément à la terminologie MedDRA actuelle. La section 4.8 est conforme à la fiche technique CDS du TAMM dans tous les pays. Le CHMP a estimé que les justifications fournies par le TAMM pour le texte proposé étaient acceptables et a adopté un texte harmonisé pour la Section 4.8.

Section 4.9 - Surdosage

Le TAMM a constaté et fourni un récapitulatif des différences entre les formulations de la Section 4.9 actuellement approuvées et proposé un texte harmonisé conforme à sa fiche technique CDS. Le CHMP a estimé que les justifications fournies par le TAMM étaient acceptables mais il a ajouté une phrase sur l'interruption du traitement en cas de surdosage et sur l'absence d'antidote. En conclusion, le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la Section 4.9.

Section 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Le TAMM a déclaré que toutes les informations requises sont fournies dans tous les pays membres, mais que le niveau d'élaboration de l'expression diffère. Tous les États membres utilisent la même concentration inhibitrice minimale (CIM) basée sur des points de rupture du Royaume-Uni mais en raison des approbations nationales et du moment différent de ces approbations, il existait des divergences mineures concernant la présentation des données et le résumé/la liste des organismes sensibles étaient légèrement différents. Le TAMM n'a fourni que les résultats d'études *in vitro* pour étayer cette section et identifié les pathogènes pour lesquels une efficacité clinique a été démontrée dans les essais cliniques. Le CHMP a demandé que cette section soit intégralement réécrite et que le texte se conforme strictement aux lignes directrices en vigueur (note d'orientation sur l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (*CPMP/EWP/558/95 rév 1 - Note for guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*, 2004)) et sans énumération excessive d'espèces. Seuls les points de rupture de la CIM EUCAST et les espèces concernées par l'indication approuvée étaient cités. Le TAMM a revu le tableau des espèces sensibles courantes. Le CHMP a accepté la proposition modifiée et il a adopté un texte harmonisé pour la Section 5.1.

Section 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le TAMM a déclaré que toutes les informations requises sont fournies dans tous les pays membres, mais que le niveau d'élaboration de l'expression diffère. Le TAMM a proposé un texte harmonisé conforme à sa fiche technique CDS et fourni des données à l'appui. Un texte harmonisé a été adopté pour la Section 5.2.

Section 5.3 - Données de sécurité précliniques

Le TAMM a déclaré que toutes les informations requises sont fournies dans tous les pays membres, mais que le niveau d'élaboration de l'expression diffère. Le TAMM a proposé un texte harmonisé conforme à sa fiche technique CDS. Le CHMP n'a inclus que les informations précliniques pertinentes pour les prescripteurs ainsi que l'état actuel des connaissances sur la toxicité reproductive du produit,

conformément au texte approuvé pour les procédures récentes de l'UE relatives aux génériques de l'association pipéracilline-tazobactam et incluant un résumé des données publiées concernant l'étude de la toxicité reproductive de la pipéracilline et du tazobactam. Le TAMM a accepté et le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la Section 5.3.

Section 6 - DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Le CHMP a accepté les propositions du TAMM et adopté un texte harmonisé pour la Section 6.1 – Liste des excipients, la Section 6.2 - Incompatibilités, la Section 6.3 - Durée de conservation, la Section 6.4 - Précautions particulières de conservation, la Section 6.5 - Nature et composition du conditionnement primaire et la Section 6.6 - Précautions particulières à prendre lors de l'élimination et autres manipulations.

Module 3

Le TAMM a fourni un document donnant une vue d'ensemble des divergences (*CMC-Divergence Overview*) qui décrivait les modifications apportées à tous les dossiers nationaux existants. Pour chacun des trois fabricants de substances médicamenteuses (les deux fabricants indépendants pour la pipéracilline et le fabricant de tazobactam), le TAMM a présenté des informations générales ainsi qu'une discussion, et une description de la fabrication, du contrôle de la substance médicamenteuse, des normes ou matériaux de référence, du système de fermeture des récipients et de la stabilité. Pour le médicament, le TAMM a présenté et examiné la description et la composition du produit, le développement, la fabrication, le contrôle des excipients, le contrôle des médicaments, les normes de référence, le système de fermeture des récipients et la stabilité. À la suite d'un certain nombre d'éclaircissements, la proposition du TAMM a été acceptée et le CHMP a adopté un module 3 harmonisé. Le module 2 (QOS) a également été mis à jour conformément au module 3.

Motifs de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- la saisine avait pour objectif l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont été évalués en se fondant sur la documentation soumise et sur la discussion scientifique qui a eu lieu au sein du Comité

le CHMP a recommandé de modifier les autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont fournis à l'Annexe III pour Tazocin et noms associés (voir Annexe I).