

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au rapport final de l'étude PASS (étude de sécurité post-autorisation) non-interventionnelle imposée pour le ou les médicaments contenant la substance active teicoplanine et concernés par le rapport final de la PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le rapport d'étude final soumis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché respecte son obligation de mener une étude prospective non-interventionnelle de sécurité post-autorisation afin d'évaluer davantage l'incidence de la néphrotoxicité et d'autres événements indésirables d'intérêt chez les patients traités par la dose de charge recommandée la plus élevée de teicoplanine (12 mg/kg deux fois par jour [BID]), et de comparer avec les données de comparaison historiques externes imposées au cours de la procédure de l'article 30 EMEA/H/A-30/1301 pour Targocid (teicoplanine).

Sur la base d'une méta-analyse de publications historiques, l'incidence de la néphrotoxicité s'élevant à 11,0% [7,4% ; 15,5%] observée dans la population traitée par la dose de charge élevée modifiée confirmé par l'ICAC (comité d'évaluation clinique indépendant) pendant la période d'analyse de la dose de charge (jusqu'au jour 10) est significativement plus élevée par rapport à la population recevant la dose de charge inférieure (environ 2%).

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le rapport d'étude final de la PASS, le PRAC a estimé que des modifications de l'information sur le produit et des conditions de l'autorisation de mise sur le marché étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude sur le(s) médicament(s) contenant la substance active teicoplanine et concernés par le rapport final de la PASS, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicament(s) est inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits concernés par ce rapport final de la PASS doit/doivent être modifiée(s).

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du Résumé des Caractéristiques du Produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

- Section 4.4

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La teicoplanine ne doit pas être administrée par voie intraventriculaire.

...

Dose de charge

~~Les patients doivent être attentivement surveillés à la recherche d'effets indésirables quand la teicoplanine est administrée à la dose de 12 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, du fait de données de sécurité d'emploi limitées à ces doses. Lors de ce traitement, la créatininémie doit être surveillée, en plus du bilan hématologique périodique recommandé.~~

~~La teicoplanine ne doit pas être administrée par voie intraventriculaire.~~

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie ont été rapportés avec la teicoplanine (**voir rubrique 4.8**). Des bilans hématologiques périodiques, **y compris la numération de la formule sanguine complète**, sont recommandés durant le traitement, ~~dont une numération formule sanguine complète.~~

Néphrotoxicité

Des cas de **néphrotoxicité et** d'insuffisance rénale **ont** été rapportés chez des patients traités par teicoplanine (voir rubrique 4.8). Les patients insuffisants rénaux, ~~et/ou~~ recevant **le traitement à dose de charge élevée de teicoplanine, et ceux recevant** la teicoplanine en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique connu (**par ex.** aminosides, colistine, amphotéricine B, ciclosporine et cisplatine) doivent être attentivement surveillés, et des tests de l'audition réalisés (**voir « Ototoxicité » ci-dessous**).

Ototoxicité

...

Les patients recevant la teicoplanine en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel **néphrotoxique et/ou** neurotoxique/ototoxique (**par ex.** aminosides, **colistine, amphotéricine B,** ciclosporine, cisplatine, furosémide et acide étacrynique) doivent être attentivement surveillés, et le bénéfice de la teicoplanine doit être évalué si l'audition se dégrade.

...

- Section 4.5

...

La teicoplanine doit être utilisée avec prudence en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique **et/ou neurotoxique**/ototoxique connu. Parmi ces médicaments figurent **par ex.** aminosides, colistine, amphotéricine B, ciclosporine, cisplatine, furosémide et acide étacrynique (voir rubriques 4.4 "**Néphrotoxicité**" et "**Ototoxicité**"). Il n'existe cependant aucune preuve d'une toxicité synergique en association avec la teicoplanine.

- Section 4.8

Tableau listant les effets indésirables

Tous les effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée que sous placebo et chez plus d'un patient sont mentionnés dans le tableau ci-dessous en utilisant la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Des effets indésirables doivent être recherchés plus particulièrement quand la teicoplanine est administrée à des doses de 12 mg/kg de poids corporel deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) (**Voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés**)*

Investigations

~~augmentation de la créatininémie (élévation transitoire de la créatininémie)~~

Description des effets indésirables sélectionnés

***D'après les rapports de la littérature, le taux estimé de néphrotoxicité chez les patients recevant un traitement avec une dose de charge faible de 6 mg/kg en moyenne deux fois par jour, suivi d'une dose d'entretien de 6 mg/kg en moyenne une fois par jour, est d'environ 2 %.**

Dans une étude observationnelle de sécurité post-autorisation qui a inclus 300 patients avec un âge moyen de 63 ans (traités pour une infection osseuse et articulaire, une endocardite ou d'autres infections sévères) recevant le schéma de dose de charge élevé de 12 mg/kg deux fois par jour (avec une dose médiane de 5 doses de charge), suivi d'une dose d'entretien de 12 mg/kg une fois par jour, le taux observé de néphrotoxicité confirmée était de 11,0 % (IC à 95 % = [7,4 % ; 15,5 %]) au cours des 10 premiers jours. Le taux cumulé de néphrotoxicité depuis le début du traitement jusqu'à 60 jours après la dernière dose était de 20,6 % (IC à 95 % = [16,0 % ; 25,8 %]). Chez les patients recevant plus de 5 doses de charge élevées de 12 mg/kg deux fois par jour, suivie d'une dose d'entretien de 12 mg/kg une fois par jour, le taux cumulatif observé de néphrotoxicité du début du traitement jusqu'à 60 jours après la dernière administration était de 27 % (IC à 95 % = [20,7 % ; 35,3 %]) (voir rubrique 4.4).

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la Notice (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER TARGOCID

...

Tests

Durant votre traitement, des tests pourront être nécessaires pour vérifier votre sang, vos reins, **vos** ~~foie~~ et/ou votre audition. Cela sera plus probable si :

- vous devez être traité(e) pendant une longue durée
- vous devez être traité(e) avec des doses de charge élevées (12 mg/kg deux fois par jour)**
- vous avez un problème de reins

...

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

...

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants - vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

...

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- nombre insuffisant de globules blancs sanguins – les signes peuvent comporter une fièvre, de violents frissons, des maux de gorge ou des ulcères dans la bouche (agranulocytose)
- problèmes de reins ou changement du fonctionnement de vos reins – révélés par des analyses. **La fréquence ou la sévérité des problèmes rénaux peuvent être augmentées si vous recevez des doses plus élevées.**

...

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de décembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	24/01/2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	25/03/2021