

## **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 aux PSUR concernant l'érythromycine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

### Risque cardiovasculaire

Selon l'ensemble des données probantes, y compris des données issues des méta-analyses, il est recommandé de mettre à jour les informations sur les produits contenant de l'érythromycine conformément à la recommandation du PRAC concernant la clarithromycine. Il y a lieu de tenir compte du risque accru à court terme d'effets cardiovasculaires indésirables signalés dans le cadre d'études d'observation dans les informations sur le produit afin que les bénéfices et les risques du traitement chez les patients, en particulier ceux présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires, puissent être pleinement évalués par les professionnels de santé au moment de l'instauration du traitement.

Compte tenu du risque connu d'allongement de l'intervalle QT associé aux macrolides et par souci de cohérence avec les informations sur le produit de la clarithromycine, les TMM doivent mettre à jour la rubrique 4.3 du RCP pour indiquer que l'érythromycine ne doit pas être administrée aux patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque ventriculaire et qu'il ne faut pas la prescrire aux patients ayant des troubles électrolytiques attribuables au risque d'allongement de l'intervalle QT. Il est recommandé de mettre à jour la rubrique 4.8 pour y inclure la fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque en se fondant sur les nombreux cas signalés et sur des bases mécanistes claires.

### Sténose du pylore du nourrisson

Il existe des preuves cohérentes dans un ensemble raisonnable de documents allant dans le sens d'une association entre l'exposition à l'érythromycine chez les nourrissons et le risque d'IHPS. Les données de trois méta-analyses suggèrent une augmentation de 2 à 3 fois du risque d'IHPS chez les nourrissons, en particulier au cours des 14 premiers jours de la vie. C'est sur la base de ces données que les mises à jour des informations sur le produit présentées ci-dessous sont suggérées.

### Risque accru de saignement à la suite d'une interaction médicamenteuse avec le rivaroxaban

En septembre 2017, le PRAC a analysé et défini des priorités en ce qui concerne le risque accru de saignement signalé à la suite d'une interaction médicamenteuse entre le rivaroxaban et des antibiotiques macrolides, ce qui a donné lieu à une mise à jour des informations sur le produit rivaroxaban. Le RCP de l'érythromycine ne faisant aucune référence aux nouveaux anticoagulants oraux à action directe, il est recommandé de mettre à jour la rubrique 4.5 du RCP en y incluant le rivaroxaban.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a estimé qu'il était justifié de modifier les informations sur le produit des médicaments absorbés par voie systémique qui contiennent de l'érythromycine.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'érythromycine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du (des) médicament(s) contenant l'érythromycine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation (les) autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doi(ven)t être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'érythromycine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **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 des informations sur le produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

## Résumé des caractéristiques du produit

### 1. Risque cardiovasculaire

#### Rubrique 4.3

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
L'érythromycine est contre-indiquée chez les patients qui prennent de l'astémizole, de la terfénadine, de la dompéridone, du cisapride ou du pimozide

**L'érythromycine ne doit pas être administrée aux patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis) ou d'arythmie cardiaque ventriculaire, notamment des torsades de pointe (voir rubriques 4.4 et 4.5)**

**L'érythromycine ne doit pas être administrée aux patients présentant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT).**

#### Rubrique 4.4

##### ~~QT Prolongation~~ **Évènements cardiovasculaires**

~~L'érythromycine a été associée à un allongement de l'intervalle QT et à de rares cas d'arythmie. Des cas de torsades de pointes ont été signalés spontanément lors de la pharmacovigilance post-commercialisation chez des patients traités par l'érythromycine.~~

**L'allongement de l'intervalle QT, reflétant les effets sur la repolarisation cardiaque entraînant un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, a été observé chez des patients traités par des macrolides, dont l'érythromycine (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).** Des décès ont été signalés.

##### **L'érythromycine doit être utilisée avec prudence dans les cas suivants :**

**Patients atteints de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque sévère, de troubles de la conduction ou de bradycardie cliniquement significative.**

**Patients prenant simultanément d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5)**

~~L'érythromycine doit être évitée chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT, chez les patients présentant des pathologies proarythmiques persistantes, telles qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigée, une bradycardie significative sur le plan clinique, ainsi que chez les patients traités par des agents antiarythmiques de classe IA (quinidine, procainamide) ou de classe III (dofétilide, amiodarone, sotalol). Les patients âgés risquent davantage de souffrir des effets sur l'intervalle QT associés au médicament (voir rubrique 4.8)~~

~~Patients traités par l'érythromycine en même temps que des médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'utilisation concomitante de l'érythromycine et de certains de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5)~~

**Les résultats des études épidémiologiques s'intéressant au risque de survenue d'effets cardiovasculaires indésirables liés aux macrolides sont variables. Certaines études observationnelles ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, dont l'érythromycine. Lors de la prescription de l'érythromycine, ces résultats doivent être pris en compte par rapport aux bénéfices du traitement.**

#### Rubrique 4.8

Affections cardiaques (classe de systèmes d'organes, SOC)

**Arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire (fréquence indéterminée)**

## 2. Sténose du pylore du nourrisson

### Rubrique 4.4

Des cas de sténose pylorique hypertrophique (IHPS) ont été signalés chez des nourrissons à la suite d'un traitement par l'érythromycine. **Des études épidémiologiques comprenant des données issues de méta-analyses suggèrent une augmentation de 2 à 3 fois du risque d'IHPS à une exposition à l'érythromycine chez le nourrisson. Ce risque est plus élevé après une exposition à l'érythromycine au cours des 14 premiers jours de la vie. Les données disponibles suggèrent un risque de 2,6 % (IC de 95 % : 1,5 à 4,2%) après une exposition à l'érythromycine au cours de cette période. Le risque d'IHPS dans la population générale est de 0,1 à 0,2 %.** Dans un groupe de 157 nouveau nés traités par l'érythromycine pour la prophylaxie de la coqueluche, sept nouveau nés (5 %) ont développé des symptômes de vomissements non bilieux ou ont montré des difficultés à être nourris et ont dû subir une pyloromyotomie après qu'une IHPS ait été diagnostiquée. Étant donné que l'érythromycine peut être utilisée chez le nourrisson pour traiter des affections associées à un risque élevé de mortalité ou de morbidité (comme la coqueluche ou la chlamydia), le bénéfice d'un traitement par l'érythromycine doit être évalué en fonction du risque potentiel de développer une IHPS. Il convient d'informer les parents qu'ils doivent contacter leur médecin en cas de vomissements ou de difficultés à nourrir l'enfant.

## 3. Risque accru de saignement à la suite d'une interaction médicamenteuse avec le rivaroxaban

### Rubrique 4.5

« Des effets anticoagulants accrus ont été signalés lorsque l'érythromycine et des anticoagulants oraux (par exemple, la warfarine, le **rivaroxaban**) sont utilisés simultanément ».

## Notice

### 1. Risque cardiovasculaire

Rubrique 2 Ne prenez jamais l'érythromycine :

>si vous prenez actuellement un médicament appelé :

- terfénadine ou astémizole (largement utilisés pour le rhume des foins et les allergies), cisapride (pour les troubles gastriques) ou pimozide (pour les affections psychiatriques) pendant le traitement par l'érythromycine. L'association de ces médicaments peut parfois provoquer des troubles graves du rythme cardiaque. Consultez votre médecin afin qu'il vous conseille d'autres médicaments ;

**>si vous avez des taux faibles de potassium ou de magnésium dans le sang (hypomagnésémie ou hypokaliémie) ;**

**>si vous, ou un membre de votre famille, présentez des antécédents de troubles du rythme cardiaque (arythmie cardiaque ventriculaire ou torsades de pointes) ou une anomalie de l'électrocardiogramme (enregistrement de l'activité électrique du cœur) appelée « syndrome du QT long ».**

Avertissements et précautions

**>si vous prenez d'autres médicaments connus pour provoquer des troubles graves du rythme cardiaque ;**

**>si vous avez des problèmes de cœur.**

Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Des rythmes cardiaques anormaux (notamment, palpitations, accélération du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers menaçant le pronostic vital **appelés torsades de pointes** ou ECG, tracé cardiaque, anormal) **ou crise cardiaque (arrêt cardiaque)** ;

2. Risque accru de saignement à la suite d'une interaction médicamenteuse avec le rivaroxaban

Rubrique 2

#### **Autres médicaments et l'érythromycine**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

**Cela est également important si vous prenez des médicaments appelés :**

- ~~warfarine et acénocoumarol~~ **anticoagulants, par exemple warfarine, acénocoumarol et rivaroxaban (utilisés pour fluidifier le sang)**

### **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 novembre 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	3 janvier 2020
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) :	27 février 2020