

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'érythromycine (usage systémique), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Exposition pendant la grossesse

Au vu des données disponibles issues d'études observationnelles concernant l'ensemble des malformations congénitales majeures suite à une exposition in utero, le PRAC considère qu'il est nécessaire de fournir des informations sur le risque de malformations congénitales majeures. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant de l'érythromycine (formulations systémiques) doivent être modifiées en conséquence.

Interaction médicamenteuse avec les corticoïdes

Au vu des données disponibles issues de la littérature concernant une interaction avec les corticoïdes systémiques ou inhalés et compte tenu d'un plausible mécanisme d'action, le PRAC considère l'existence d'une relation de cause à effet entre l'érythromycine et une augmentation de l'exposition systémique aux corticoïdes comme étant au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant de l'érythromycine (formulations systémiques) doivent être modifiées en conséquence.

Interaction avec le lomitapide

Au vu des données disponibles issues de la littérature concernant une interaction avec le lomitapide, le libellé d'autres macrolides (clarithromycine) et du lomitapide, et compte tenu d'un plausible mécanisme d'action, le PRAC considère l'existence d'une relation de cause à effet entre l'érythromycine et l'augmentation significative des transaminases avec le lomitapide comme étant au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant de l'érythromycine (formulations systémiques) doivent être modifiées en conséquence.

Interaction avec la chloroquine/l'hydroxychloroquine

Au vu des données disponibles issues d'une publication récente de Lane et al (2020) concernant une augmentation du risque d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves suite à une utilisation concomitante de chloroquine/hydroxychloroquine et de l'antibiotique azithromycine de la famille des macrolides, et compte tenu d'un plausible mécanisme d'action, le PRAC considère l'existence d'une relation de cause à effet entre l'érythromycine et une augmentation du risque d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves suite à une utilisation concomitante d'hydroxychloroquine ou de son composé parent, la chloroquine, comme étant au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant de l'érythromycine (formulations systémiques) doivent être modifiées en conséquence.

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 (usage systémique), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du (des) médicament(s) contenant de l'érythromycine (usage systémique) 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 de l'érythromycine (usage systémique) 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)

Exposition pendant la grossesse

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

Les nouvelles informations concernant le ou les risque(s) relatif(s) au produit utilisé pendant la grossesse doivent être ajoutées comme suit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré) :

Grossesse

Aucune étude adéquate et convenablement contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. **Les études épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformations congénitales majeures dû à l'utilisation de macrolides, y compris l'érythromycine, pendant la grossesse fournissent des résultats divergents.** Cependant, **Certaines** études observationnelles chez l'homme ont révélé des malformations cardiovasculaires à la suite d'une exposition en début de grossesse à des médicaments contenant de l'érythromycine.

Il a été signalé que l'érythromycine traverse la barrière placentaire de la femme enceinte, cependant la concentration plasmatique dans le fœtus est généralement faible.

Il a été rapporté qu'une exposition maternelle à des antibiotiques de la famille des macrolides dans les dix jours précédant l'accouchement peut être associée à un risque plus élevé que la moyenne de sténose pylorique hypertrophique (SHP).

L'érythromycine ne doit être utilisée chez les femmes enceintes qu'en cas de réelle nécessité.

[...]

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom de fantaisie] ?

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Le principe actif de [Nom de fantaisie] peut traverser le placenta des femmes enceintes et est excrété dans le lait maternel. **Les informations provenant d'études concernant le risque de malformations congénitales sont incohérentes, mais certaines études ont signalé des malformations cardiaques suite à l'utilisation de <Nom de fantaisie> en début de grossesse.**

L'érythromycine ne doit être utilisée par les femmes enceintes ou pendant l'allaitement qu'en cas de réelle nécessité.

Interaction médicamenteuse avec les corticoïdes

Les modifications suivantes relatives aux informations sur le produit des médicaments contenant la substance active érythromycine (formulations systémiques) sont recommandées (le nouveau texte **est souligné et en gras**) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Une interaction doit être ajoutée comme suit :

Corticoïdes

Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'érythromycine et de corticoïdes systémiques et inhalés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A en raison d'une augmentation potentielle d'exposition systémique aux corticoïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables systémiques liés à l'utilisation de corticoïdes.

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom de fantaisie] ?

Autres médicaments et [Nom de fantaisie]

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 :

[...]

Corticoïdes, administrés par voie orale, par injection ou par inhalation (utilisés pour inhiber le système immunitaire du corps, les rendant utiles dans le traitement d'un large éventail de pathologies) :

Interaction avec le lomitapide

Les modifications suivantes relatives aux informations sur le produit des médicaments contenant la substance active érythromycine (formulations systémiques) sont recommandées (le nouveau texte **est souligné et en gras**) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

L'interaction doit être ajoutée comme suit :

[...]

L'administration concomitante d'érythromycine et de lomitapide est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5

Une interaction doit être ajoutée comme suit :

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : l'érythromycine est contre-indiquée chez les patients sous lovastatine et simvastatine, qui sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir rubrique 4.3). Il a été signalé que l'érythromycine augmente les concentrations en inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. De rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant ces médicaments de manière concomitante.

L'administration concomitante d'érythromycine et de lomitapide est contre-indiquée en raison du potentiel d'augmentation significative des transaminases (voir rubrique 4.3).

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom de fantaisie] ?

Ne pas prendre [Nom de fantaisie] :

- si vous prenez actuellement un médicament appelé :

- lomitapide (utilisé pour réduire les lipides sanguins tels que le cholestérol et les triglycérides). La prise de ce médicament en même temps que l'érythromycine peut entraîner une augmentation des enzymes produites par les cellules hépatiques (transaminases), indiquant que le foie est soumis à un stress pouvant entraîner des problèmes hépatiques.

Interaction avec la chloroquine/l'hydroxychloroquine

Les modifications suivantes relatives aux informations sur le produit des médicaments contenant la substance active érythromycine sont recommandées (le nouveau texte est **souligné et en gras**) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Une interaction doit être ajoutée comme suit :

Hydroxychloroquine et chloroquine : l'érythromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients prenant ces médicaments, connus pour prolonger l'intervalle QT, en raison du potentiel d'induction d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves.

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom de fantaisie] ?

[...]

Autres médicaments et <X>

[...]

Cela est également important si vous prenez des médicaments appelés :

• hydroxychloroquine ou chloroquine (utilisées pour traiter des pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou pour traiter ou prévenir le paludisme). La prise de ces médicaments en même temps que l'érythromycine peut augmenter le risque de rythmes cardiaques anormaux et d'autres effets secondaires graves qui affectent votre cœur.

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 du jeudi 10 novembre 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	mercredi 4 janvier 2023
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) :	jeudi 23 février 2023