

## **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 la prométhazine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur les risques dans la littérature, des notifications spontanées, avec dans certains cas une relation temporelle étroite, et en raison d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre la prométhazine et les effets indésirables psychiatriques et neurologiques, un syndrome malin des neuroleptiques, un allongement de l'intervalle QT (incluant les torsades de pointes), une thrombopénie (pour les médicaments qui ne mentionnent pas déjà un terme plus large, tels que les dyscrasies sanguines), et la possibilité de lésions tissulaires associée à l'administration intraveineuse constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits destinés à une administration systémique (formulations orales et parentérales) contenant de la prométhazine doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

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

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

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

## **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)

**Formes orales :**

**Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

**Intervalle QT**

**Les phénothiazines pouvant allonger l'intervalle QT, la prudence est recommandée chez les patients traités présentant une bradycardie prononcée, une maladie cardiovasculaire, avec une forme héréditaire d'allongement de l'intervalle QT et une utilisation concomitante avec d'autres produits entraînant un allongement de l'intervalle QT.**

- Rubrique 4.5

**Une prudence particulière est requise lorsque la prométhazine est utilisée en même temps que d'autres produits conduisant à un allongement de l'intervalle QT, y compris des médicaments tels que les antipsychotiques, par exemple certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), benzamides (sulpiride, amisulpride, tiapride), le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, le citalopram, l'halofantrine, la méthadone, la pentamidine et la moxifloxacine.**

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections cardiaques avec une fréquence « indéterminée » :

**allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections du système nerveux avec une fréquence « indéterminée » :

**syndrome malin des neuroleptiques, hyperactivité psychomotrice**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections psychiatriques avec une fréquence « indéterminée » :

**hallucinations, agressivité**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections hématologiques et du système lymphatique avec une fréquence « indéterminée » :

**thrombocytopenie**

- Rubrique 4.9

Les recommandations relatives aux signes et symptômes de surdosage doivent être modifiées comme suit :

**Un allongement de l'intervalle QT et des cas d'arythmies sévères d'évolution fatale ont été décrits lors du surdosage avec les phénothiazines.**

## **Notice**

- Rubrique 2

Mises en garde et précautions d'emploi

Vérifiez avec votre médecin avant de recevoir <Nom du médicament> si :

**Vous avez des problèmes cardiaques graves**

**Vous avez des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiaque**

**Vous avez un rythme cardiaque irrégulier**

Autres médicaments et [...]

**Informez également votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :**

**médicaments pouvant affecter votre rythme cardiaque**

- Rubrique 4

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

**Activité électrique anormale du cœur qui affecte son rythme, y compris des troubles du rythme menacant le pronostic vital**

**Une réaction grave avec fièvre, rigidité musculaire, modification de la pression artérielle et coma (syndrome malin des neuroleptiques)**

**Diminution du taux de plaquettes sanguines (pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses)**

**Agitation**

**Hallucinations**

**Agressivité**

## **Formes injectables :**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

#### **Lésions tissulaires, y compris gangrène**

**L'injection intraveineuse doit être réalisée avec une précaution extrême afin d'éviter toute extravasation ou injection intra-artérielle accidentelle, qui pourrait entraîner une nécrose et une gangrène périphérique. Si un patient se plaint de douleurs lors de l'injection intraveineuse, arrêter immédiatement l'injection car cela peut être le signe d'une extravasation ou d'une injection intra-artérielle accidentelle. L'injection intramusculaire doit également être réalisée avec précaution afin d'éviter toute injection sous-cutanée accidentelle pouvant entraîner une nécrose locale.**

#### **Intervalle QT**

**Les phénothiazines pouvant allonger l'intervalle QT, la prudence est recommandée chez les patients traités présentant une bradycardie prononcée, une maladie cardiovasculaire, avec une forme héréditaire d'allongement de l'intervalle QT et une utilisation concomitante avec d'autres produits entraînant un allongement de l'intervalle QT.**

- Rubrique 4.5

**Une prudence particulière est requise lorsque la prométhazine est utilisée en même temps que d'autres produits conduisant à un allongement de l'intervalle QT, y compris des médicaments tels que les antipsychotiques, par exemple certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), benzamides (sulpiride, amisulpride, tiapride), le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, le citalopram, l'halofantrine, la méthadone, la pentamidine et la moxifloxacine.**

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections cardiaques avec une fréquence « indéterminée » :

#### **allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections psychiatriques avec une fréquence « indéterminée » :

#### **hallucinations, agressivité**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections du système nerveux avec une fréquence « indéterminée » :

#### **syndrome malin des neuroleptiques, hyperactivité psychomotrice**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections hématologiques et du système lymphatique avec une fréquence « indéterminée » :

#### **thrombocytopenie**

- Rubrique 4.9

Les recommandations relatives aux signes et symptômes de surdosage doivent être modifiées comme

suit :

**Un allongement de l'intervalle QT et des cas d'arythmies sévères d'évolution fatale ont été décrits lors du surdosage avec les phénothiazines.**

**Notice**

- Rubrique 2

Mises en garde et précautions d'emploi

Vérifiez avec votre médecin avant de recevoir < Nom du médicament > si :

**Vous avez des problèmes cardiaques graves**

**Vous avez des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiaque**

**Vous avez un rythme cardiaque irrégulier**

Autres médicaments et [...]

**Informez également votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :**

**médicaments pouvant affecter votre rythme cardiaque**

- Rubrique 3

Comment prendre ce médicament ?

**Si vous ressentez une sensation de brûlure ou de douleur pendant ou peu de temps après l'utilisation, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmière.**

- Rubrique 4

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

**Activité électrique anormale du cœur qui affecte son rythme, y compris des troubles du rythme menaçant le pronostic vital**

**Une réaction grave avec fièvre, rigidité musculaire, modification de la pression artérielle et coma (syndrome malin des neuroleptiques)**

**Diminution du taux de plaquettes sanguines (pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses)**

**Agitation**

**Hallucinations**

**Agressivité**

### **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 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	27 janvier 2025
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 mars 2025