

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for clarithromycin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om en øget risiko for hjerterytmie og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger efter samtidig brug af chloroquin/hydroxychloroquin og det makrolide antibiotikum azithromycin fra en publikation i litteraturen af Lane et al (2020), og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem clarithromycin og en øget risiko for hjerterytmie og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger med samtidig brug af hydroxychloroquin eller moderstoffet, chloroquin, i det mindste er en rimelig mulighed.

I lyset af tilgængelige data om en farmakokinetisk interaktion med edoxaban fra litteraturen og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem clarithromycin og en øget risiko for blødning med det direkte orale antikoagulant edoxaban i det mindste er en rimelig mulighed.

I lyset af tilgængelige data om en interaktion med ivabradin baseret på en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem clarithromycin og en interaktion med ivabradin i det mindste er en rimelig mulighed.

I lyset af tilgængelige data om en interaktion med systemiske eller inhalerede kortikosteroider fra litteraturen og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem clarithromycin og øget systemisk eksponering for kortikosteroider i det mindste er en rimelig mulighed.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder clarithromycin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for clarithromycin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder clarithromycin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationen skal ændres som følger:

[...]

Samtidig administration med ticagrelor, **ivabradin** eller ranolazin er kontraindiceret.

- Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarslen skal ændres som følger:

Orale antikoagulantia

Der bør udvises forsigtighed, når clarithromycin administreres sammen med direkte orale antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban, ~~og apixaban~~ **og edoxaban**, især til patienter med høj blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der skal tilføjes en interaktion som følger:

Hydroxychloroquin og chloroquin: Clarithromycin bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som får disse lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet på grund af risikoen for at fremkalde hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Der bør opdateres/tilføjes interaktioner som følger:

Direkte orale antikoagulantia (DOAK'er)

DOAK'~~erne~~ dabigatran **og edoxaban er** ~~er et~~-substrater for efflux-transportøren P-gp. Rivaroxaban og apixaban metaboliseres via CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Der bør udvises forsigtighed, når clarithromycin administreres sammen med disse midler, især til patienter med høj blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

[...]

Brugen af clarithromycin er også kontraindiceret med sekalealkaloider, oral midazolam, HMG CoA-reduktasehæmmere, der hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastatin og simvastatin), colchicin, ticagrelor, **ivabradin** og ranolazin (se pkt. 4.3).

[...]

Kortikosteroider

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af clarithromycin med systemiske og inhalerede kortikosteroider, der primært metaboliseres af CYP3A på grund af risikoen for øget systemisk eksponering for kortikosteroider. Hvis samtidig brug forekommer, skal patienterne overvåges nøje for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

Indlægsseddel

Afsnit 2 Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Tag ikke X, hvis:

[...]

- du tager lægemidler kaldet ticagrelor, **ivabradin** eller ranolazin (mod hjertekrampe eller for at reducere risikoen for hjerteanfald eller stroke)

[...]

Brug af andre lægemidler sammen med<X>

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et af følgende lægemidler:

[...]

Warfarin eller et hvilket som helst andet antikoagulans, f.eks. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, **edoxaban** (bruges til at fortynde blodet).

[...]

Dette er også vigtigt, hvis du tager lægemidler kaldet:

- **hydroxychloroquin eller chloroquin (bruges til at behandle tilstande, herunder leddegigt, eller til at behandle eller forebygge malaria). Hvis du tager disse lægemidler samtidig med clarithromycin, kan det øge risikoen for at få uregelmæssig hjerterytme og andre alvorlige bivirkninger, der påvirker hjertet**

[...]

- **kortikosteroider, givet gennem munden, ved injektion eller inhalation (bruges til at hjælpe med at undertrykke kroppens immunsystem - dette er nyttigt til behandling af en lang række tilstande)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	1. februar 2024
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	12. marts 2024