Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Clarithromycin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus einer Literaturveröffentlichung von Lane et al. (2020) zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung von Chloroquin/Hydroxychloroquin und dem Makrolid-Antibiotikum Azithromycin und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Clarithromycin und einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin oder seiner Muttersubstanz Chloroquin zumindest für eine begründete Möglichkeit.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu einer pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Edoxaban und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Clarithromycin und einem erhöhten Blutungsrisiko bei Anwendung des direkten oralen Antikoagulans Edoxaban zumindest für eine begründete Möglichkeit.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu einer Wechselwirkung mit Ivabradin, die auf einem plausiblen Wirkmechanismus basiert, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Clarithromycin und einer Wechselwirkung mit Ivabradin zumindest für eine begründete Möglichkeit.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu einer Wechselwirkung mit systemischen oder inhalativen Kortikosteroiden und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Clarithromycin und einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Clarithromycin-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Clarithromycin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Clarithromycin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Folgende Kontraindikation sollte hinzugefügt werden:

[...]

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor, **Ivabradin** oder Ranolazin ist kontraindiziert.

- Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Folgender Warnhinweis sollte geändert werden:

Orale Antikoagulantien

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und direkten oralen Antikoagulantien, z. B. Dabigatran, Rivaroxaban, ~~und Apixaban~~ **und Edoxaban**, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

- Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkung sollte hinzugefügt werden:

Hydroxychloroquin und Chloroquin: Aufgrund der Möglichkeit der Entstehung von Herzrhythmusstörungen und schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen, sollte Clarithromycin mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die diese Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Folgende Wechselwirkungen sollten aktualisiert/hinzugefügt werden:

Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs)

~~Das~~**Die DOAKs Dabigatran und Edoxaban sind** ~~ist ein~~ Substrate für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind ebenfalls Substrate für P-gp. Vorsicht ist bei der Anwendung von Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen geboten, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

[...]

Die Anwendung von Clarithromycin ist auch kontraindiziert mit Ergotaminalkaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktasehemmern, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin und Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor, **Ivabradin** und Ranolazin (siehe Abschnitt 4.3).

[...]

Kortikosteroide

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit systemischen und inhalativen Kortikosteroiden, die primär durch CYP3A metabolisiert werden, ist aufgrund der Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten Patienten engmaschig auf unerwünschte systemische Nebenwirkungen des Kortikosteroids überwacht werden.

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Arzneimittelname] beachten?

[Arzneimittelname] darf nicht eingenommen werden, wenn:

[...]

- Sie Arzneimittel mit der Bezeichnung Ticagrelor, **Ivabradin** oder Ranolazin (zur Behandlung von Angina pectoris oder zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls) einnehmen

[...]

Einnahme von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

[...]

Warfarin oder andere Gerinnungshemmer, z. B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, **Edoxaban** (zur Blutverdünnung).

[...]

Dies ist auch wichtig, wenn Sie Arzneimittel mit folgenden Bezeichnungen einnehmen:

- **Hydroxychloroquin oder Chloroquin (zur Behandlung von Krankheiten wie rheumatoider Arthritis oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Malaria). Die Einnahme dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen und anderen schweren Nebenwirkungen, die Ihr Herz betreffen können, erhöhen.**

[...]

- **Kortikosteroide, die oral, als Injektion oder als Inhalation angewendet werden (um das Immunsystem des Körpers zu unterdrücken – dies ist bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen nützlich)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	01.02.2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12.03.2024