

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 der Literatur zu einem mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) verbundenen erhöhten Blutungsrisiko und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Clarithromycin und einem erhöhten Blutungsrisiko durch direkte orale Antikoagulantien zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clarithromycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu einer Wechselwirkung mit Lomitapid und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Clarithromycin und deutlich erhöhten Transaminasen mit Lomitapid zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clarithromycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu einem erhöhten Risiko einer QT-Intervall Verlängerung bei Patienten mit Hypomagnesiämie und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Clarithromycin und einem erhöhten Risiko einer QT-Intervall Verlängerung bei Patienten mit Hypomagnesiämie zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clarithromycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu Fehlbildungen, Fehlgeburten und einer Exposition über die Muttermilch ist der PRAC der Ansicht, dass Informationen über das Risiko von Fehlgeburten und Fehlbildungen und die Exposition über die Muttermilch zur Verfügung gestellt werden sollten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clarithromycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen 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 nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Clarithromycin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend 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 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Orale Antikoagulantien

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

- Abschnitt 4.5

Folgende Wechselwirkung sollte hinzugefügt werden:

Auswirkungen von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

Orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, **Rivaroxaban, Apixaban**)

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Das DOAK Dabigatran ist ein Substrat 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).

Packungsbeilage

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

.....

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

Folgende Kontraindikation sollte hinzugefügt werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

- Abschnitt 4.5

Folgende Wechselwirkung sollte hinzugefügt werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist aufgrund eines möglicherweise deutlichen Anstiegs der Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Packungsbeilage

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,

.....

wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das Lomitapid enthält

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

Folgende Kontraindikation sollte wie nachstehend geändert/hinzugefügt werden:

Clarithromycin sollte aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei Patienten mit **Elektrolytstörungen** ~~Hypokaliämie~~ (**Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie**) angewendet werden.

- Abschnitt 4.4

Kardiovaskuläre Ereignisse

Folgender Warnhinweis sollte entfernt werden:

~~Patienten mit Hypomagnesiämie;~~

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,

.....

- wenn Ihr Kalium- **oder Magnesiumspiegel** im Blut zu niedrig ist (Hypokaliämie **oder Hypomagnesiämie**)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>,

.....

~~- wenn Ihr Magnesiumspiegel im Blut zu niedrig ist (Hypomagnesiämie)~~

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Text sollte wie folgt geändert/hinzugefügt werden:

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Daten aus Tierstudien an ~~Mäusen, Ratten, Hasen und Affen~~ sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. In einigen Beobachtungsstudien zur Beurteilung der Exposition gegenüber Clarithromycin im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft wurde über ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt im Vergleich zu keiner Anwendung von Antibiotika oder der Anwendung anderer Antibiotika im gleichen Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien über das Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse.

Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne eine vorhergehende sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

Stillzeit

...

Clarithromycin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	24. Januar 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. März 2021