

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:

Innerhalb des Berichtszeitraums verfügbare epidemiologische Studien haben das Risiko von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makrolid-Antibiotika untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien sind unterschiedlich; einige Beobachtungsstudien haben jedoch ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Clarithromycin, nachgewiesen. Angesichts des Umfangs der in diesem Bereich durchgeführten Forschung und der umfangreichen Marktexposition von Clarithromycin hat der PRAC ein Update des Abschnitts 4.4 der Zusammenfassung der Produktmerkmale für Clarithromycin-haltige Produkte in Erwägung gezogen, um Angehörigen der Gesundheitsberufe eine Berücksichtigung dieser epidemiologischen Daten im Kontext der bekannten Behandlungsvorteile von Clarithromycin zu ermöglichen.

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). Sollten derzeit in der EU weitere Arzneimittel mit Clarithromycin zugelassen werden oder zukünftigen Zulassungsverfahren unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und der Antragsteller/pharmazeutische Unternehmer diese CMDh-Position entsprechend berücksichtigen.

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

Ein neuer Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Verlängerung des QT-Intervalls **Kardiovaskuläre Ereignisse**

Es wurden bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, eine verlängerte Repolarisationsphase des Herzens sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt, die ein Risiko von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardien bedingen können (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardien) führen können, sollte Clarithromycin daher mit Vorsicht bei folgenden Patientengruppen verabreicht werden:

- *Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Reizweiterleitungsstörungen am Herzen oder klinisch relevanter Bradykardie.*
- *Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypomagnesiämie. Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).*
- *Patienten, die gleichzeitig andere QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).*
- *Eine begleitende Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).*
- *Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Intervall-Verlängerung oder bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).*

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Clarithromycin, nachgewiesen. Diese Zusammenhänge sollten bei der Verschreibung von Clarithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	Samstag, 27. Januar 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	Mittwoch, 28. März 2018