

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la clarithromycine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles issues d'une publication de Lane *et al.* (2020) concernant une augmentation du risque d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves suite à l'utilisation concomitante de chloroquine/hydroxychloroquine et de l'antibiotique macrolide azithromycine, et au vu de l'existence d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre la clarithromycine et des événements indésirables cardiovasculaires graves en lien avec l'utilisation concomitante d'hydroxychloroquine ou de son composé d'origine, la chloroquine, représente au moins une possibilité raisonnable.

Au vu des données disponibles dans la littérature concernant une interaction pharmacocinétique avec l'édoxaban et au vu de l'existence d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre la clarithromycine et une augmentation du risque d'hémorragie lié à l'édoxaban, un anticoagulant oral direct, représente au moins une possibilité raisonnable.

Au vu des données disponibles sur une interaction avec l'ivabradine basées sur un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre la clarithromycine et une interaction avec l'ivabradine représente au moins une possibilité raisonnable.

Au vu des données disponibles dans la littérature concernant une interaction avec des corticoïdes systémiques ou inhalés et au vu de l'existence d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre la clarithromycine et une augmentation de l'exposition systémique aux corticoïdes représente au moins une possibilité raisonnable.

Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant de la clarithromycine doivent être modifiées en conséquence.

Suite à l'examen des recommandations du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales formulées par le PRAC et les motifs de la recommandation.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la clarithromycine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la clarithromycine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments autorisés 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~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3 Contre-indications

La contre-indication doit être modifiée comme suit :

[...]

L'administration concomitante avec le ticagrelor, **l'ivabradine** ou la ranolazine est contre-indiquée.

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La mise en garde doit être modifiée comme suit :

Anticoagulants oraux

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des anticoagulants oraux directs tels que dabigatran, rivaroxaban, ~~et apixaban~~ **et édoxaban**, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une interaction doit être ajoutée comme suit :

Hydroxychloroquine et chloroquine : la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant ces médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT en raison du potentiel d'induction d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves.

Les interactions doivent être mises à jour/ajoutées comme suit :

Anticoagulants oraux directs (AOD)

L'~~es~~ AOD dabigatran **et édoxaban sont des** ~~est un~~ substrats pour le transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés via le CYP3A4 et sont également des substrats de la P-gp. Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec ces agents, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.4).

[...]

L'utilisation de clarithromycine est aussi contre-indiquée en association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle, le midazolam par voie orale, les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. lovastatine et simvastatine), la colchicine, le ticagrelor, **l'ivabradine** et la ranolazine (voir rubrique 4.3).

[...]

Corticoïdes

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des corticoïdes systémiques et inhalés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A en raison d'une augmentation potentielle d'exposition systémique

aux corticoïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables liés aux corticoïdes systémiques.

Notice

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Ne prenez jamais X

[...]

- si vous prenez des médicaments appelés ticagrelor, **ivabradine** ou ranolazine (pour l'angine de poitrine ou pour réduire les risques d'infarctus du myocarde ou d'AVC)

[...]

Autres médicaments et X

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

[...]

Warfarine ou tout autre anticoagulant, par exemple dabigatran, rivaroxaban, apixaban, **édoxaban** (utilisés pour fluidifier le sang).

[...]

Il est également important d'informer votre médecin si vous prenez des médicaments appelés :

- **hydroxychloroquine ou chloroquine (utilisés pour traiter des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou pour traiter ou prévenir le paludisme). La prise concomitante de ces médicaments avec la clarithromycine peut augmenter le risque d'avoir un rythme cardiaque anormal ou d'autres effets indésirables graves qui touchent le cœur**

[...]

- **corticoïdes, administrés par voie orale, injection ou inhalation (utilisés pour inhiber le système immunitaire de l'organisme, ce qui permet de traiter une grande variété de maladies)**

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 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	1 ^{er} février 2024
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) :	12 mars 2024