

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor claritromycine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over een verhoogd risico op hartaritmie en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen na gelijktijdig gebruik van chloroquine/hydroxychloroquine en het macrolide antibioticum azitromycine uit een literatuurpublicatie van Lane et al. (2020), en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen claritromycine en een verhoogd risico op hartaritmie en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine of de moederverbinding chloroquine op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over een farmacokinetische interactie met edoxaban en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen claritromycine en een verhoogd risico op bloedingen met het direct werkende orale antistollingsmiddel edoxaban op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Gezien de beschikbare gegevens over een interactie met ivabradine op basis van een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen claritromycine en een interactie met ivabradine ten minste een redelijke mogelijkheid is.

Gezien de beschikbare gegevens over een interactie met systemische of geïnhaleerde corticosteroïden uit de literatuur en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen claritromycine en een verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroïden op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Zodoende heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van claritromycine bevattende producten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na bestudering van de PRAC-aanbeveling stemt de CMD(h) in met de door het PRAC getrokken algemene conclusies en de redenen voor aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor claritromycine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) claritromycine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) adviseert om de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie
(nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De contra-indicatie moet als volgt worden bijgewerkt:

[...]

Gelijktijdige toediening met ticagrelor, ivabradine of ranolazine is gecontra-indiceerd.

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De waarschuwing moet als volgt worden bijgewerkt:

Orale antistollingsmiddelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met directwerkende orale antistollingsmiddelen zoals dabigatran, rivaroxaban, ~~en~~ apixaban en edoxaban, in het bijzonder bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

- Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een interactie moet als volgt worden toegevoegd:

Hydroxychloroquine en chloroquine: claritromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen ontvangen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, vanwege de mogelijkheid op hartaritmieën en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Een interactie moet als volgt worden bijgewerkt/toegevoegd:

Directwerkende orale antistollingsmiddelen (DOAC's)

De DOAC's dabigatran en edoxaban zijn substraten voor de effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban en apixaban worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en zijn ook substraten voor P-gp. Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met deze geneesmiddelen, in het bijzonder bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

[...]

Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd bij ergotalkaloïden, orale midazolam, HMG CoA-reductaseremmers die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

[...]

Corticosteroiden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met systemische en geïnhalerde corticosteroiden die primair gemetaboliseerd worden door CYP3A vanwege de mogelijkheid van verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroiden. Indien gelijktijdig gebruik voorkomt, dienen patiënten nauwlettend gecontroleerd te worden op ongewenste effecten van systemische corticosteroiden.

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

[...]

- u geneesmiddelen gebruikt die ticagrelor, **ivabradine** of ranolazine worden genoemd (voor angina pectoris of om de kans op een hartaanval of beroerte te verminderen)

[...]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

[...]

Warfarine of een ander antistollingsmiddel zoals dabigatran, rivaroxaban, apixaban, **edoxaban** (om uw bloed te verdunnen).

[...]

Dit is ook van belang als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **hydroxychloroquine of chloroquine (gebruikt voor de behandeling van aandoeningen zoals reuma [reumatoïde artritis], of voor de behandeling of preventie van malaria). Als u deze geneesmiddelen tegelijk met claritromycine inneemt, kan dit de kans vergroten op afwijkende hartritmes en andere ernstige bijwerkingen die uw hart beïnvloeden.**

[...]

- **corticosteroiden via de mond, door injectie of geïnhaleerd (gebruikt om het afweersysteem van het lichaam te helpen onderdrukken - dit is nuttig bij de behandeling van een groot aantal verschillende aandoeningen)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	1 februari 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	12 maart 2024