

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) klarithromycinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům z literární publikace Lane et al. (2020) o zvýšeném riziku srdeční arytmie a závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod při souběžném užívání chlorochinu/hydroxychlorochinu a makrolidového antibiotika azithromycinu, a vzhledem k možnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi klarithromycinem a zvýšeným rizikem srdeční arytmie a závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod při souběžném užívání s hydroxychlorochinem nebo jeho základní sloučeninou chlorochinem za přinejmenším opodstatněnou.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o farmakokinetické interakci s edoxabanem, a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi klarithromycinem a zvýšeným rizikem krvácení s přímo působícím perorálním antikoagulanciem edoxabanem za přinejmenším opodstatněnou.

Vzhledem k dostupným údajům o interakci s ivabradinem založené na pravděpodobném mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi klarithromycinem a interakcí s ivabradinem za přinejmenším opodstatněnou.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o interakci se systémovými nebo inhalačními kortikosteroidy a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi klarithromycinem a zvýšenou systémovou expozicí kortikoidům za přinejmenším opodstatněnou.

Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klarithromycin mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se klarithromycinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících klarithromycin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci přípravků.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3 Kontraindikace

Je třeba upravit následující kontraindikaci:

[...]

Současné podávání s tikagrelorem, ivabradinem nebo ranolazinem je kontraindikováno.

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba upravit následující upozornění:

Perorální antikoagulancia

Při současném podávání klarithromycinu a přímo působících perorálních antikoagulancií, jako je dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban, je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.5) zapotřebí zvýšená opatrnost.

- Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba přidat následující interakci:

Hydroxychlorochin a chlorochin: Klarithromycin se má <užívat><používat> s opatrností u pacientů, kteří dostávají tyto léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a to kvůli možnému vyvolání srdeční arytmie a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Je třeba aktualizovat/přidat následující interakce:

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC)

Přímo působící perorální antikoagulancia dabigatran a edoxaban jsou substráty pro efluxní transportér P-gp. Rivaroxaban a apixaban jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a také jsou to substráty pro P-gp. Při současném podávání klarithromycinu a těchto látek je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.4) zapotřebí zvýšená opatrnost.

[...]

<Užívání><používání> klarithromycinu je také kontraindikováno s námelovými alkaloidy, perorálně podávaným midazolamem, inhibitory HMG-CoA reduktázy metabolizovanými zejména CYP3A4 (např. lovastatin a simvastatin), kolchicinem, tikagrelorem, ivabradinem a ranolazinem (viz bod 4.3).

[...]

Kortikosteroidy

Při současném <užívání><používání> klarithromycinu a systémových nebo inhalačních kortikosteroidů, které jsou primárně metabolizovány CYP3A, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností kvůli možné zvýšené systémové expozici kortikosteroidům. Při současném <užívání><používání> mají být pacienti pečlivě sledováni kvůli možnému výskytu nežádoucích účinků systémových kortikosteroidů.

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] ~~užívat~~ používat

~~Neužívejte~~ Nepoužívejte přípravek X:

[...]

- jestliže užíváte léčivé přípravky tikagrelor, **ivabradin** nebo ranolazin (k léčbě anginy pectoris nebo k prevenci srdečního infarktu nebo cévní mozkové příhody)

[...]

Další léčivé přípravky a přípravek <X>

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

[...]

Warfarin nebo jakákoli jiná antikoagulancia, např. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, **edoxaban** (používají se na ředění krve).

[...]

Je to také důležité, pokud užíváte některý z následujících léků

- **hydroxychlorochin nebo chlorochin (užívají se k léčbě stavu jako revmatoidní artritida nebo k léčbě či prevenci malárie). Užívání těchto léčivých přípravků současně s klarithromycinem může zvýšit možnost abnormálního srdečního rytmu a dalších závažných nežádoucích účinků postihujících srdce.**

[...]

- **kortikosteroidy podávané ústy, injekcí nebo inhalací (používají se k potlačení imunitního systému – to je užitečné při léčbě celé řady onemocnění).**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	1. 2. 2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	12. 3. 2024