

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za klaritromicin, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o povećanom riziku od srčane aritmije i ozbiljnih kardiovaskularnih štetnih događaja nakon istodobne primjene klorokina/hidroksiklorokina i makrolidnog antibiotika azitromicina iz objavljene literature Lane i sur. (2020.) i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između klaritromicina i povećanog rizika od srčane aritmije i ozbiljnih kardiovaskularnih štetnih događaja s istodobnom primjenom hidroksiklorokina ili njegovog izvornog spoja, klorokina, barem razumna mogućnost.

S obzirom na dostupne podatke o farmakokinetičkim interakcijama s edoksabanom iz literature i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između klaritromicina i povećanog rizika od krvarenja s direktno djelujućim oralnim antikoagulansom, edoksabanom, barem razumna mogućnost.

S obzirom na dostupne podatke o interakcijama s ivabradinom na temelju vjerojatnog mehanizma djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između klaritromicina i interakcije s ivabradinom barem razumna mogućnost.

S obzirom na dostupne podatke o interakciji sa sistemskim ili inhalacijskim kortikosteroidima iz literature i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između klaritromicina i povećane sistemske izloženosti kortikosteroidima barem razumna mogućnost.

PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže klaritromicin.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za klaritromicin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže klaritromicin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3 Kontraindikacije

Potrebno je izmijeniti kontraindikaciju kako slijedi:

[...]

Istodobna primjena s tikagrelorom, ivabradinom ili ranolazinom je kontraindicirana.

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je izmijeniti upozorenje kako slijedi:

Oralni antikoagulansi

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s direktno djelujućim oralnim antikoagulansima kao što su dabigatran, rivaroksaban, i apiksaban i edoksaban, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

- Dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potrebno je dodati interakciju kako slijedi:

Hidroksiklorokin i klorokin: klaritromicin treba upotrebljavati oprezno u bolesnika koji primaju te lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval zbog potencijala za izazivanje srčane aritmije i ozbiljnih štetnih kardiovaskularnih događaja.

Potrebno je dodati/ažurirati interakcije kako slijedi:

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC)

DOAC dabigatran i edoksaban su je supstrati za efluksni transporter P-gp. Rivaroksaban i apiksaban se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 i također su supstrati za P-gp. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s ovim lijekovima, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

[...]

Primjena klaritromicina također je kontraindicirana s ergot alkaloidima, oralnim midazolamom, inhibitorima HMG CoA reduktaze koji se metaboliziraju uglavnom putem CYP3A4 (npr. lovastatin i simvastatin), kolhicinom, tikagrelorom, ivabradinom i ranolazinom (vidjeti dio 4.3).

[...]

Kortikosteroidi

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina sa sistemskim i inhalacijskim kortikosteroidima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A zbog potencijala za povećanu sistemsku izloženost kortikosteroidima. Ako dođe do istodobne primjene, bolesnike je potrebno pomno nadzirati kako bi se uočile nuspojave na sistemske kortikosteroide.

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Nemojte uzimati X ako:

[...]

- uzimate lijekove koji se zovu tikagrelor, **ivabradin** ili ranolazin (lijekove za liječenje angine ili za smanjenje rizika od nastanka srčanog ili moždanog udara)

[...]

Drugi lijekovi i <X>

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

[...]

Varfarin ili neki drugi antikoagulans npr. dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, **edoksaban** (upotrebljava se za razrjeđivanje krvi).

[...]

Ovo je posebno važno ako uzimate sljedeće lijekove:

- **hidroksiklorokin ili klorokin (upotrebljavaju se za liječenje stanja koja uključuju reumatoidni artritis ili za liječenje ili sprječavanje malarije). Uzimanje tih lijekova istovremeno s klaritromicinom može povećati mogućnost javljanja abnormalnih srčanih ritmova i drugih ozbiljnih nuspojava koje utječu na srce**

[...]

- **kortikosteroidi, koji se uzimaju na usta, injekcijom ili inhaliranjem (uzimaju se kao pomoć u suzbijanju imunološkog sustava tijela – to je korisno za liječenje raznih stanja)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	01. veljače 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	12. ožujka 2024.