

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per claritromicina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili e dalla letteratura con la pubblicazione di Lane et al. (2020) e sulla base di un plausibile meccanismo d'azione circa un aumentato rischio di aritmia cardiaca e di eventi cardiovascolari avversi gravi, a seguito dell'uso concomitante di cloroquina/idrossicloroquina e dell'antibiotico macrolide azitromicina, il PRAC ritiene sussista almeno una ragionevole possibilità di una relazione causale tra claritromicina e aumentato rischio di aritmia cardiaca e di eventi cardiovascolari avversi gravi con l'uso concomitante di idrossicloroquina o del relativo prodotto progenitore cloroquina.

Sulla base dei dati disponibili ottenuti dalla letteratura e sulla base di un plausibile meccanismo d'azione relativi ad un'interazione farmacocinetica con edoxaban, il PRAC ritiene sussista almeno una ragionevole possibilità per una relazione causale tra claritromicina e aumentato rischio di sanguinamento con edoxaban, anticoagulante orale ad azione diretta.

Sulla base dei dati disponibili e sulla base di un plausibile meccanismo d'azione circa un'interazione con ivabradina, il PRAC ritiene sussista almeno una ragionevole possibilità per una relazione causale tra claritromicina e un'interazione con ivabradina.

Sulla base dei dati disponibili ottenuti dalla letteratura e alla luce di un plausibile meccanismo d'azione circa un'interazione con corticosteroidi sistemici o inalatori, il PRAC ritiene sussista almeno una ragionevole possibilità per una relazione causale tra claritromicina e aumentata esposizione sistemica ai corticosteroidi.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti claritromicina devono essere, di conseguenza, modificate.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni generali e le motivazioni per la raccomandazione del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su claritromicina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti claritromicina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3 Controindicazioni

La controindicazione deve essere modificata come segue:

[...]

La somministrazione concomitante con ticagrelor, ivabradina o ranolazina è controindicata.

- Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'avvertenza deve essere modificata come segue:

Anticoagulanti orali

Si deve usare cautela quando la claritromicina viene co-somministrata con anticoagulanti orali ad azione diretta quali dabigatran, rivaroxaban, e-apixaban ed edoxaban, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Un'interazione deve essere aggiunta come segue:

Idrossiclorochina e clorochina: la claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono tali medicinali noti per il loro effetto di prolungamento dell'intervallo QT per la potenziale possibilità di indurre aritmia cardiaca ed eventi cardiovascolari avversi gravi.

Le interazioni devono essere aggiornate/aggiunte come segue:

Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)

I DOAC dabigatran ed edoxaban costituiscono ~~è un~~ substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati attraverso il CYP3A4 e sono anche substrati della P-gp. Si deve usare cautela, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento, quando la claritromicina è co-somministrata con tali agenti (vedere paragrafo 4.4).

[...]

L'uso di claritromicina è anche controindicato con alcaloidi dell'ergot, midazolam orale, inibitori dell'HMG CoA reduttasi, metabolizzati principalmente dal CYP3A4 (ad es., lovastatina e simvastatina), colchicina, ticagrelor, ivabradina e ranolazina (vedere paragrafo 4.3).

[...]

Corticosteroidi

Si deve usare cautela nell'uso concomitante di claritromicina con corticosteroidi sistemici e inalatori, che sono principalmente metabolizzati dal CYP3A, per la possibilità di una aumentata esposizione sistemica ai corticosteroidi. In caso di uso concomitante, i pazienti devono essere attentamente monitorati per gli effetti indesiderati dei corticosteroidi sistemici.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del medicinale]

Non prenda X se:

[...]

- sta prendendo medicinali chiamati ticagrelor, **ivabradina** o ranolazina (per l'angina o per ridurre la possibilità di attacco cardiaco o ictus)

[...]

Altri medicinali e <X>

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

[...]

Warfarin o qualsiasi altro anticoagulante, ad es., dabigatran, rivaroxaban, apixaban, **edoxaban** (usati per fluidificare il sangue).

[...]

Questo è inoltre importante se sta prendendo medicinali chiamati:

- **idrossiclorochina o clorochina (usati per il trattamento di condizioni che includono anche l'artrite reumatoide o il trattamento o la prevenzione della malaria). L'assunzione di tali medicinali insieme alla claritromicina può aumentare la possibilità che si verifichino ritmi cardiaci anormali e altri effetti indesiderati che interessano il cuore**

[...]

- **corticosteroidi, somministrati per bocca, iniezione o inalazione (usati per contribuire alla soppressione del sistema immunitario dell'organismo - questo è utile nel trattamento di un'ampia gamma di condizioni)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di dicembre 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	01/02/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	12/03/2024