

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto klaritromicino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie padidėjusią širdies aritmijos ir sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, kartu vartojant chlorokviną / hidroksichlorokviną ir makrolidų grupės antibiotiką azitromiciną, pateiktus publikacijoje *Lane et al (2020)*, ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp klaritromicino ir padidėjusios širdies aritmijos ir sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių rizikos, kartu vartojant hidroksichlorokviną arba jo pirminį junginį chlorokviną, yra bent jau pagrįstai galimas.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros duomenis apie farmakokinetinę sąveiką su edoksabanu ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp klaritromicino ir padidėjusios kraujavimo rizikos vartojant tiesioginio veikimo geriamąjį antikoagulantą edoksabaną yra bent jau pagrįstai galimas.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie sąveiką su ivabradinu, remiantis tikėtinu veikimo mechanizmu, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp klaritromicino ir sąveikos su ivabradinu yra bent jau pagrįstai galimas.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros duomenis apie sąveiką su sisteminiais arba įkvepiamaisiais kortikosteroidais ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp klaritromicino ir padidėjusios sisteminės kortikosteroidų ekspozicijos yra bent jau pagrįstai galimas.

PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pataisyti.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria bendrosioms *PRAC* išvadoms ir rekomendacijos pagrindui.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl klaritromicino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruotų vaistinių preparatų informacinių
dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Turi būti pataisyta ši kontraindikacija:

[...]

Negalima vartoti kartu su tikagreloru, **ivabradinu** ar ranolazinu.

- 4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Turi būti pataisytas šis įspėjimas:

Geriamieji antikoaguliantai

Reikia būti atsargiems, kai klaritromicinas vartojamas kartu su tiesioginio veikimo geriamaisiais antikoaguliantais, tokiais kaip dabigatranas, rivaroksabanas, ~~ir apiksabanas~~ **ir edoksabanas**, ypač pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

- 4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turi būti įtraukta ši sąveika:

Hidroksichlorokvinas ir chlorokvinas: pacientams, vartojantiems šiuos vaistinius preparatus, kurie, kaip žinoma, ilgina QT intervalą, klaritromiciną reikia skirti atsargiai, nes tai gali sukelti širdies aritmiją ir sunkius nepageidaujamus širdies ir kraujagyslių reiškinius.

Reikia atnaujinti / įtraukti šias sąveikas:

Tiesioginio veikimo geriamieji antikoaguliantai (TVGA)

TVGA dabigatranas **ir edoksabanas** yra pernašos iš ląstelės į išorę nešiklio P-gp substratai. Metabolizuojant rivaroksabaną ir apiksabaną dalyvauja CYP3A4, jie taip pat yra P-gp substratai. Reikia būti atsargiems, kai klaritromicinas vartojamas kartu su šiais vaistiniais preparatais, ypač pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

[...]

Klaritromicino taip pat negalima vartoti kartu su skalsių alkaloidais, geriamuoju midazolamu, HMG CoA reduktazės inhibitoriais, kurių didžioji dalis metabolizuojama veikiant CYP3A4 (pvz., lovastatinu ir simvastatinu), kolchicinu, tikagreloru, **ivabradinu** ir ranolazinu (žr. 4.3 skyrių).

[...]

Kortikosteroidai

Reikia būti atsargiems vartojant klaritromiciną kartu su sisteminiais ir įkvepiamaisiais kortikosteroidais, kurių didžioji dalis metabolizuojama veikiant CYP3A, nes gali padidėti sisteminė kortikosteroidų ekspozicija. Jei vaistiniai preparatai vis dėlto vartojami kartu, pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia sisteminių kortikosteroidų nepageidaujamas poveikis.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [vaistinio preparato pavadinimas]

X vartoti draudžiama

[...]

- jei vartojate vaistus, vadinamus tikagreloru, **ivabradinu** ar ranolazinu (krūtinės anginai gydyti arba širdies priepuolio ar insulto rizikai sumažinti).

[...]

Kiti vaistai ir <X>

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų:

[...]

varfariną ar bet kurį kitą antikoaguliantą, pvz., dabigatraną, rivaroksabaną, apiksabaną, **edoksabaną** (vartojami kraujui skystinti).

[...]

Tai taip pat svarbu, jei vartojate vaistus, vadinamus:

- **hidroksichlorokvinu arba chlorokvinu (vartojami tokioms ligoms kaip reumatoidinis artritas gydyti, maliarijos gydymui ar profilaktikai). Šiuos vaistus vartojant tuo pačiu metu kaip ir klaritromiciną, gali padidėti širdies ritmo sutrikimų ir kito sunkaus šalutinio poveikio širdžiai tikimybė**

[...]

- **kortikosteroidais, kurie vartojami per burną, leidžiami arba įkvepiami (jie vartojami organizmo imuninei sistemai slopinti – tai gali būti naudinga gydant įvairias ligas)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. gruodžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024-02-01
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024-03-12