

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for klaritromycin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om økt risiko for hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ved samtidig bruk av klorokin/hydroksyklorokin og makrolidantibiotikumet azitromycin fra litteratur publisert av Lane et al. (2020), og i lys av en plausibel virkemekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom klaritromycin og økt risiko for hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ved samtidig bruk av hydroksyklorokin eller modersubstansen klorokin i det minste er en rimelig mulighet.

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen om farmakokinetisk interaksjon med edoksaban og i lys av en plausibel virkemekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom klaritromycin og økt blødningsrisiko med den direktevirkende orale antikoagulanten edoksaban i det minste er en rimelig mulighet.

I lys av tilgjengelige data om en interaksjon med ivabradin basert på en plausibel virkemekanisme anser PRAC at en årsakssammenheng mellom klaritromycin og en interaksjon med ivabradin i det minste er en rimelig mulighet.

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen om interaksjon med systemiske eller inhalerte kortikosteroider og i lys av en plausibel virkemekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom klaritromycin og økt systemisk eksponering for kortikosteroider i det minste er en rimelig mulighet.

PRAC har konkludert med at produktinformasjonen for produkter som inneholder klaritromycin, skal endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling støtter CMDh PRACs overordnede konklusjoner og grunnlag for anbefalingen.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for klaritromycin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder klaritromycin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsene skal endres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)

Preparatomtale

- Pkt. 4.3 Kontraindikasjoner

Kontraindikasjonene skal endres som følger:

[...]

Samtidig administrering med ticagrelor, **ivabradin** eller ranolazin er kontraindisert.

- Pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarslene skal endres som følger:

Orale antikoagulantia

Forsiktighet bør utvises når klaritromycin administreres samtidig med direktevirkende orale antikoagulantia som dabigatran, rivaroksaban, ~~og~~-apiksaban **og edoksaban**, spesielt til pasienter med høy blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det skal legges til en interaksjon som følger:

Hydroksyklorokin og klorokin: Klaritromycin bør benyttes med forsiktighet hos pasienter som får disse legemidlene, som er kjent for å forlenge QT-intervallet, på grunn av potensialet for å indusere hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære hendelser.

Følgende interaksjoner oppdateres / legges til:

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK)

De direktevirkende orale antikoagulantia dabigatran **og edoksaban er et substrater** for effluks-transportøren P-gp. Rivaroksaban og apiksaban metaboliseres via CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Forsiktighet bør utvises når klaritromycin administreres sammen med disse legemidlene, spesielt hos pasienter med høy blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

[...]

Bruk av klaritromycin er også kontraindisert sammen med ergotalkaloider, oral midazolam, HMG CoA-reduktasehemmere som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. lovastatin og simvastatin), kolkisin, ticagrelor, **ivabradin** og ranolazin (se pkt. 4.3).

[...]

Kortikosteroider

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av klaritromycin og systemiske og inhalerte kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A på grunn av potensialet for økt systemisk eksponering for kortikosteroider. Ved samtidig bruk bør pasientene overvåkes nøye med tanke på systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

Bruk ikke X:

[...]

- dersom du tar legemidler som kalles tikagrelor, **ivabradin** eller ranolazin (mot angina pectoris eller for å redusere risikoen for hjerteinfarkt eller hjerneslag)

[...]

Andre legemidler og <X>

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

[...]

Warfarin eller andre antikoagulantia, f.eks. dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, **edoksaban** (brukes til å tynne ut blodet).

[...]

Dette er også viktig hvis du tar legemidler som heter:

- **hydroksyklorokin eller klorokin (brukes til behandling av blant annet revmatoid artritt eller til behandling eller forebygging av malaria). Hvis du tar disse legemidlene samtidig med klaritromycin, kan det øke sjansen for å få unormal hjerterytme og andre alvorlige bivirkninger som påvirker hjertet.**

[...]

- **kortikosteroider, gitt gjennom munnen, som injeksjon eller inhalasjon (brukes til å undertrykke kroppens immunforsvar og er nyttig i behandlingen av en lang rekke tilstander)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Januar 2023 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	01. februar 2024
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	12. mars 2024