

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących klarytromycyny, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych [pochodzących z publikacji Lane i wsp. (2020)] dotyczących zwiększonego ryzyka arytmii serca i ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w wyniku jednoczesnego stosowania chlorochiny lub hydroksychlorochiny i antybiotyku makrolidowego - azytromycyny, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem klarytromycyny a zwiększonym ryzykiem arytmii serca i ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego podczas jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny lub jej związku macierzystego - chlorochiny, jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

W świetle dostępnych w literaturze danych dotyczących interakcji farmakokinetycznych z edoksabanem oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem klarytromycyny a zwiększonym ryzykiem krwawienia po zastosowaniu edoksabanu - doustnego leku przeciwzakrzepowego o działaniu bezpośrednim, jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

W świetle dostępnych danych dotyczących interakcji z iwabradyną w oparciu o prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem klarytromycyny a interakcją z iwabradyną jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

W świetle dostępnych w literaturze danych dotyczących interakcji z podawanymi ogólnoustrojowo lub wziewnie kortykosteroidami oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem klarytromycyny a zwiększonym ogólnoustrojowym narażeniem na kortykosteroidy jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających klarytromycynę należy odpowiednio zmienić.

Po zapoznaniu się z zaleceniami komitetu PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z ogólnymi wnioskami i podstawami zaleceń komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących klarytromycyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną klarytromycynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3 Przeciwwskazania

Należy zmienić przeciwwskazanie w następujący sposób:

[...]

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z tikagrelorem, **iwabradyna** lub ranolazyną.

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zmienić ostrzeżenie w następujący sposób:

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran, rywaroksaban, i apiksaban **i edoksaban**, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.5).

- Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy dodać interakcję o następującej treści:

Hydroksychlorochina i chlorochina. Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów przyjmujących te leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępow QT, ze względu na możliwość wywoływania zaburzeń rytmu serca i ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Należy zaktualizować (dodać) interakcje o następującej treści:

Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC)

Dabigatran **i edoksaban**, leki z grupy DOAC, ~~jest substratem~~ **są substratami** białka transportującego pompy lekowej, P-gp (glikoproteina P). Rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 i także stanowią substraty P-gp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i tych leków, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

[...]

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z alkaloidami sporyszu, doustnym midazolem, inhibitorami reduktazy HMG CoA metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 (lowastatyna i symwastatyna), kolichicyną, tikagrelorem, **iwabradyna** i ranolazyną (patrz punkt 4.3) jest również przeciwwskazane.

[...]

Kortykosteroidy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z podawanymi ogólnoustrojowo lub wzięwnie kortykosteroidami, które są metabolizowane głównie przez CYP3A, ze względu na możliwość zwiększonego ogólnoustrojowego narażenia

na kortykosteroidy. Jeśli stosuje się je jednocześnie, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Kiedy nie stosować leku X

[...]

- Jeśli pacjent stosuje leki o nazwie tikagrelor, **iwabradyna** lub ranolazyna (w leczeniu duszniczy bolesnej lub w celu zmniejszenia ryzyka zawału serca lub udaru mózgu).

[...]

Lek <X> a inne leki

Należy poinformować lekarza albo farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

[...]

warfaryna lub jakiegokolwiek inny lek przeciwzakrzepowy, np. dabigatran, rywaroksaban, apiksaban, **edoksaban** (leki stosowane w celu rozrzedzenia krwi)

[...]

Jest to również ważne w przypadku stosowania leków o następujących nazwach:

- **hydroksychlorochina lub chlorochina (stosowane w leczeniu między innymi reumatoidalnego zapalenia stawów, w leczeniu lub zapobieganiu malarii). Przyjmowanie tych leków jednocześnie z klarytromycyną może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca i innych ciężkich działań niepożądanych wpływających na serce.**

[...]

- **kortykosteroidy podawane doustnie, we wstrzyknięciu lub wziewnie (stosowane w celu tłumienia działania układu odpornościowego organizmu, co jest przydatne w leczeniu wielu różnych schorzeń)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	1. lutego 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	12. marca 2024 r