

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para claritromicina, as conclusões científicas são as seguintes:

Atendendo aos dados disponíveis numa publicação da literatura de Lane et al. (2020) sobre um risco acrescido de arritmia cardíaca e de acontecimentos adversos cardiovasculares graves na sequência da utilização concomitante de cloroquina/hidroxicloroquina e do antibiótico macrólido azitromicina, e atendendo a um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a claritromicina e um risco acrescido de arritmia cardíaca e de acontecimentos adversos cardiovasculares graves com a utilização concomitante de hidroxicloroquina ou do respetivo composto de origem, a cloroquina, é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

Atendendo aos dados disponíveis na literatura sobre uma interação farmacocinética com o edoxabano e atendendo a um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a claritromicina e um risco acrescido de hemorragia com o anticoagulante oral de ação direta edoxabano é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

Atendendo aos dados disponíveis sobre uma interação com a ivabradina com base num mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a claritromicina e uma interação com a ivabradina é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

Atendendo aos dados disponíveis na literatura sobre uma interação com corticosteroides sistémicos ou inalados e atendendo a um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a claritromicina e o aumento da exposição sistémica aos corticosteroides é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm claritromicina deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a claritromicina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos que contêm claritromicina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda que os termos das autorizações de introdução no mercado sejam alterados.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos autorizados por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3 Contraindicações

A contraindicação deve ser alterada do seguinte modo:

[...]

Está contraindicada a administração concomitante com ticagrelor, **ivabradina** ou ranolazina.

- Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A advertência deve ser alterada do seguinte modo:

Anticoagulantes orais

Deve ser tida precaução quando claritromicina é coadministrada com anticoagulantes orais diretos, como dabigatrano, rivaroxabano, e apixabano **e edoxabano**, especialmente em doentes com risco elevado de hemorragia (ver secção 4.5).

- Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Deve ser adicionada a seguinte interação:

Hidroxicloroquina e cloroquina: a claritromicina deve ser utilizada com precaução em doentes que estejam a receber estes medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, devido ao potencial de indução de arritmia cardíaca e de acontecimentos adversos cardiovasculares graves.

As interações devem ser atualizadas/adicionadas do seguinte modo:

Anticoagulantes orais diretos (DOAC)

Os DOACs dabigatrano **e edoxabano são** ~~é um~~ substratos para o transportador de efluxo da gp-P. Rivaroxabano e apixabano são metabolizados através do CYP3A4 e também são substratos da gp-P. Deve ser tida precaução quando claritromicina é coadministrada com estes agentes, especialmente em doentes com risco elevado de hemorragia (ver secção 4.4).

[...]

Está igualmente contraindicada a utilização de claritromicina com alcaloides da cravagem do centeio, midazolam por via oral, inibidores da redutase da HMG-CoA metabolizados principalmente pelo CYP3A4 (por exemplo, lovastatina e sinvastatina), colquicina, ticagrelor, **ivabradina** e ranolazina (ver secção 4.3).

[...]

Corticosteroides

Devem tomar-se precauções na utilização concomitante de claritromicina com corticosteroides sistémicos e inalados que são metabolizados principalmente pelo CYP3A, devido ao potencial aumento da exposição sistémica aos corticosteroides. Em caso de utilização concomitante, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos efeitos indesejáveis dos corticosteroides sistémicos.

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Não tome X se:

[...]

- estiver a tomar ticagrelor, **ivabradina** ou ranolazina (medicamentos usados para a angina ou para reduzir a possibilidade de ataque cardíaco ou derrame cerebral)

[...]

Outros medicamentos e <X>

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

[...]

Varfarina ou qualquer outro anticoagulante, por ex. dabigatrano, rivaroxabano, apixabano, **edoxabano** (fluidificante do sangue).

[...]

Isto também é importante se estiver a tomar medicamentos chamados:

- **hidroxicloroquina ou cloroquina (utilizados para tratar doenças como a artrite reumatoide, ou para tratar ou prevenir a malária). Tomar estes medicamentos ao mesmo tempo que a claritromicina pode aumentar a probabilidade de ter ritmos cardíacos anómalos e outros efeitos indesejáveis graves que afetam o seu coração**

[...]

- **corticosteroides, administrados por via oral, injetável ou inalada (utilizados para ajudar a suprimir o sistema imunitário do organismo - isto é útil no tratamento de uma grande variedade de doenças)**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de dezembro de 2023
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	1 de fevereiro de 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	12 de março de 2024