

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för klaritromycin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med beaktande av tillgängliga data om en ökad risk för hjärtarytmi och allvarliga kardiovaskulära biverkningar efter samtidig användning av klorokin/hydroxiklorokin och makrolidantibiotikumet azitromycin från en litteraturpublikation av Lane et al (2020), och med beaktande av en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan klaritromycin och en ökad risk för hjärtarytmi och allvarliga kardiovaskulära biverkningar vid samtidig användning av hydroxiklorokin eller dess moderssubstans klorokin åtminstone är en rimlig möjlighet.

Med beaktande av tillgängliga data om en farmakokinetisk interaktion med edoxaban från litteraturen och med beaktande av en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan klaritromycin och en ökad risk för blödning med direktverkande oralt antikoagulantium edoxaban åtminstone är en rimlig möjlighet.

Med beaktande av tillgängliga data om en interaktion med ivabradin baserat på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan klaritromycin och en interaktion med ivabradin åtminstone är en rimlig möjlighet.

Med beaktande av tillgängliga data om en interaktion med systemiska eller inhaled kortikosteroider från litteraturen och med beaktande av en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan klaritromycin och ökad systemisk exponering för kortikosteroider åtminstone är en rimlig möjlighet.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller klaritromycin ska korrigeras i enlighet därmed.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendationen instämmer CMD(h) med PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännanden för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för klaritromycin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller klaritromycin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationen ska ändras enligt följande:

[...]

Samtidig administrering med tikagrelor, ivabradin eller ranolazin är kontraindicerad.

- Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Varningen ska ändras enligt följande:

Orala antikoagulantia

Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras samtidigt med direktverkande orala antikoagulantia som dabigatran, rivaroxaban, ~~och~~ apixaban och edoxaban, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En interaktion ska läggas till enligt följande:

Hydroxiklorokin och klorokin: Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som får dessa läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet på grund av risken för att inducera hjärtarytmi och allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

Interaktioner ska uppdateras/läggas till enligt följande:

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAC)

De direktverkande orala antikoagulantia läkemedlen dabigatran och edoxaban är ~~är~~ ett substrat för effluxtransportproteinet P-gp. Rivaroxaban och apixaban metaboliseras via CYP3A4 och är också substrat för P-gp. Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras samtidigt med dessa medel, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

[...]

Användning av klaritromycin är också kontraindicerat med ergotalkaloider, oralt midazolam, HMG CoA-reduktashämmare som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. lovastatin och simvastatin), kolkicin, tikagrelor, ivabradin och ranolazin (se avsnitt 4.3).

[...]

Kortikosteroider

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av klaritromycin med systemiska och inhalede kortikosteroider som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A på grund av risken för ökad systemisk exponering för kortikosteroider. Om samtidig användning inträffar ska patienterna övervakas noggrant med avseende på systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Ta inte X om:

[...]

- du tar läkemedel som kallas tikagrelor, **ivabradin** eller ranolazin (för behandling av kärlkramp eller för att minska risken för hjärtinfarkt eller stroke)

[...]

Andra läkemedel och <X>

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

[...]

Warfarin eller något annat blodförtunnande läkemedel, t.ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, **edoxaban**.

[...]

Detta är också viktigt om du tar läkemedel som kallas:

- **hydroxiklorokin eller klorokin (används för att behandla sjukdomar som reumatoid artrit, eller för att behandla eller förebygga malaria). Att ta dessa läkemedel samtidigt som klaritromycin kan öka risken att få onormal hjärtrytm och andra allvarliga biverkningar som påverkar ditt hjärta.**

[...]

- **kortikosteroider, som ges via munnen, genom injektion eller inandning (används för att hjälpa till att hämma kroppens immunsystem – detta är användbart vid behandling av ett brett spektrum av tillstånd).**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	01/02/2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	12/03/2024