

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кларитромицин, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни от литературата за повишен риск от кървене при директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC) и предвид правдоподобния механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствена връзка между кларитромицин и повишен риск от кървене при директно действащи перорални антикоагуланти е най-малкото възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи кларитромицин, трябва да бъде изменена съобразно това.

С оглед на наличните данни от литературата за взаимодействие с ломитапид и предвид правдоподобния механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствена връзка между кларитромицин и значително повишени трансаминази при прием с ломитапид е най-малкото възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи кларитромицин, трябва да бъде изменена съобразно това.

С оглед на наличните данни от литературата за повишен риск от удължаване на QT-интервала при пациенти с хипомагнезиемия и предвид правдоподобния механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствена връзка между кларитромицин и повишен риск от удължаване на QT-интервала при пациенти с хипомагнезиемия е най-малкото възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи кларитромицин, трябва да бъде изменена съобразно това.

С оглед на наличните данни от литературата за малформации, спонтанен аборт и експозиция чрез кърмата PRAC счита, че трябва да бъде предоставена информация относно риска от спонтанен аборт и малформации и експозицията чрез кърмата. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи кларитромицин, трябва да бъде изменена съобразно това.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за кларитромицин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кларитромицин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи кларитромицин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да бъде добавено предупреждение, както следва:

Перорални антикоагуланти

Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с директно действащи перорални антикоагуланти, като дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.5).

- Точка 4.5.

Взаимодействието трябва да бъде добавено, както следва:

Ефект на кларитромицин върху други лекарствени продукти

Перорални антикоагуланти (напр. варфарин, **ривароксабан, апиксабан**)

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)

Директно действащият перорален антикоагулант дабигатран е субстрат за ефлуксияния транспортер P-гр. Ривароксабан и апиксабан се метаболизират чрез CYP3A4 и също са субстрати за P-гр. Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с тези средства, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.4).

Листовка

- Точка 2 Какво трябва да знаете, преди да приемете кларитромицин

Други лекарства и кларитромицин

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

.....

Варфарин или някакъв друг антикоагулант, напр. дабигатран, ривароксабан, апиксабан (използвани за разреждане на кръвта)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Трябва да бъде включено противопоказание, както следва:

Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано (вж. точка 4.5).

- Точка 4.5.

Трябва да бъде включено взаимодействие, както следва:

Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишаване на трансаминазите (вж. точка 4.3).

Листовка

- Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете кларитромицин

Не приемайте X, ако:

.....

Приемате лекарство, съдържащо ломитапид

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Трябва да бъде изменено/добавено противопоказание, както следва:

Кларитромицин не трябва да се прилага на пациенти с електролитни нарушения ~~хипокалиемия~~ (хипокалиемия или хипомагнезиемия поради риск от удължаване на QT-интервала ~~времето~~).

- Точка 4.4

Сърдечносъдови събития

Трябва да бъде премахнато предупреждение, както следва:

~~Пациенти с хипомагнезиемия;~~

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Не приемайте X, ако:

.....

- имате необичайно ниски нива на калий или магнезий в кръвта си (хипокалиемия или хипомагнезиемия)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете кларитромицин:

.....

~~ако имате необичайно ниски нива на или магнезий в кръвта си (хипомагнезиемия)~~

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Трябва да бъде изменен/добавен текст, както следва:

Бременност

Безопасността на кларитромицин за употреба по време на бременност не е установена. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания при животни при мишки, плъхове, зайци и маймуни, и опита при хора, не може да се изключи вероятността от нежелани реакции върху ембриофеталното развитие. В някои наблюдателни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, се съобщава за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с неизползването на антибиотик или използването на друг антибиотик през същия период. Наличните епидемиологични проучвания относно риска от сериозни вродени малформации при употребата на макролиди, включително кларитромицин, по време на бременност предоставят противоречиви резултати.

Поради това не се препоръчва употреба по време на бременност без внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

...

Кларитромицин се екскретира в кърмата в малки количества. Изчислено е, че кърмачето, ще получи около 1,7% от дозата кларитромицин, коригираната според теглото на майката.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	декември 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	24 януари 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	25 март 2021 г.