

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for clarithromycin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om en øget risiko for blødning forbundet med anvendelse af direkte orale antikoagulantia (DOAK) fra litteraturen og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at et årsagsforhold mellem clarithromycin og en øget risiko for blødning forbundet med anvendelse af direkte orale antikoagulantia i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende clarithromycin skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data om en interaktion med lomitapid fra litteraturen og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at et årsagsforhold mellem clarithromycin og markant forhøjede transaminaser forbundet med anvendelse af lomitapid i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende clarithromycin skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data om en øget risiko for QT-forlængelse hos patienter med hypomagnesiæmi fra litteraturen og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at et årsagsforhold mellem clarithromycin og en øget risiko for QT-forlængelse hos patienter med hypomagnesiæmi i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende clarithromycin skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data om malformationer, spontan abort og eksponering via modermælk fra litteraturen, vurderer PRAC, at der skal gives oplysninger om risikoen for spontan abort og malformationer og eksponering via modermælk. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende clarithromycin skal ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for clarithromycin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder clarithromycin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende clarithromycin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

Orale antikoagulantia

Der skal udvises særlig forsigtighed, når clarithromycin administreres sammen med direkte orale antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban og apixaban, specielt hos patienter med høj blødningsrisiko (se pkt.4.5).

- Pkt. 4.5

Interaktionen skal tilføjes som følger:

Virkning af clarithromycin på andre lægemidler

Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban)

Direkte orale antikoagulantia (DOAK)

Det direkte orale antikoagulantia dabigatran er et substrat for efflux-transportøren P-gp. Rivaroxaban og apixaban metaboliseres via CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Der skal udvises særlig forsigtighed, når clarithromycin administreres sammen med disse midler, specielt hos patienter med høj blødningsrisiko (se pkt.4.4).

Indlægsseddel

- Pkt. 2 Det skal du vide, før du begynder at tage X

Brug af anden medicin sammen med X

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af disse lægemidler:

.....

Warfarin eller nogen andre antikoagulanter som f.eks. dabigatran, rivaroxaban, apixaban (bruges til at fortynde dit blod)

Produktresumé

- Pkt. 4.3

En kontraindikation skal tilføjes som følger:

Samtidig administration af clarithromycin og lomitapid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

En interaktion skal tilføjes som følger:

Samtidig administration af clarithromycin med lomitapid er kontraindiceret på grund af de potentielle risici for markant forhøjede transaminaser (se pkt. 4.3).

Indlægsseddel

- Pkt. 2 Det skal du vide, før du begynder at tage X

Tag ikke X

.....

Du tager medicin, som indeholder det aktive stof lomitapid

Produktresumé

- Pkt. 4.3

En kontraindikation skal ændres/tilføjes som følger:

Clarithromycin bør ikke gives til patienter med elektrolytforstyrrelser hypokaliæmi (hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi på grund af risikoen for forlængelse af QT-intervalletperioden).

- Pkt. 4.4

Kardiovaskulære hændelser

En advarsel skal fjernes som følger:

~~Patienter med hypomagnesiæmi~~

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Tag ikke X

.....

-Hvis du har et meget lavt kalium- eller magnesiumniveau i blodet (hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager X:

.....

~~-Hvis du har et meget lavt magnesiumniveau i blodet (hypomagnesiæmi)~~

Produktresumé

- Pkt. 4.6

Tekst skal ændres/tilføjes som følger:

Graviditet

Sikkerheden ved brug af clarithromycin under graviditet er ikke fastlagt. Baseret på forskellige resultater opnået fra dyreforsøg på mus, rotter, kaniner og aber, og erfaringer hos mennesker, kan muligheden for bivirkninger på den embryoføtale udvikling ikke udelukkes. Nogle observationsstudier, der vurderer eksponering for clarithromycin i første og andet trimester, har rapporteret en øget risiko for spontan abort sammenlignet med ingen brug af antibiotika eller anden anvendelse af antibiotika i samme periode. De tilgængelige

epidemiologiske undersøgelser af risikoen for større medfødte malformationer ved anvendelse af makrolider indeholdende clarithromycin under graviditet giver modstridende resultater.

Derfor frarådes brug under graviditet uden nøje at afveje fordelene op mod risici.

Amning

...

Clarithromycin udskilles i human modermælk **i små mængder. Det estimeres, at et barn, der fuldammes, indtager omkring 1,7 % af morens vægtjusterede dosis af clarithromycin.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde i december 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	24. januar 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	25. marts 2021