

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την κλαριθρομυκίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων στη βιβλιογραφία δεδομένων σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με τα άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) και ενόψει ενός πιθανού μηχανισμού δράσης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας με τα άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν κλαριθρομυκίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Ενόψει των διαθέσιμων στη βιβλιογραφία δεδομένων σχετικά με την αλληλεπίδραση με τη λομιταπίδη και ενόψει ενός πιθανού μηχανισμού δράσης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και σημαντικά αυξημένων τρανσαμινασών με τη λομιταπίδη αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν κλαριθρομυκίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Ενόψει των διαθέσιμων στη βιβλιογραφία δεδομένων σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT σε ασθενείς με υπομαγνησισαμία και ενόψει ενός πιθανού μηχανισμού δράσης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και αυξημένου κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT σε ασθενείς με υπομαγνησισαμία αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν κλαριθρομυκίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Ενόψει των διαθέσιμων στη βιβλιογραφία δεδομένων σχετικά με τις δυσμορφίες, την αποβολή και την έκθεση μέσω του μητρικού γάλακτος, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θεωρεί ότι πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο αποβολής και δυσμορφιών και την έκθεση μέσω του μητρικού γάλακτος. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν κλαριθρομυκίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την κλαριθρομυκίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) κλαριθρομυκίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κλαριθρομυκίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

<Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)>

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Από του στόματος αντιπηκτικά

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συγγορηγείται με άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά, όπως η δαβιγατράνη, η ριβαροξαβάνη και η απιξαβάνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

- Παράγραφος 4.5

Πρέπει να προστεθεί η αλληλεπίδραση ως εξής:

Επίδραση της κλαριθρομυκίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη, ριβαροξαβάνη, απιξαβάνη)

Άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC)

Το DOAC δαβιγατράνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gp. Η ριβαροξαβάνη και η απιξαβάνη μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 και αποτελούν, επίσης, υποστρώματα της P-gp. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συγγορηγείται με αυτούς τους παράγοντες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε την κλαριθρομυκίνη

Άλλα φάρμακα και κλαριθρομυκίνη

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

.....

Βαρφαρίνη ή οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό π.χ. δαβιγατράνη, ριβαροξαβάνη, απιξαβάνη (τα οποία χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματός σας)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.3

Πρέπει να προστεθεί μια αντένδειξη ως εξής:

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και λομιταπίδης (βλ. παράγραφο 4.5).

- Παράγραφος 4.5

Πρέπει να προστεθεί μια αλληλεπίδραση ως εξής:

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και λομιταπίδης λόγω του ενδεχόμενου σημαντικά αυξημένων τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.3).

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε την κλαριθρομυκίνη

Μην πάρετε κλαριθρομυκίνη εάν:

.....

Παίρνετε φάρμακο το οποίο περιέχει λομιταπίδη

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.3

Πρέπει να τροποποιηθεί/προστεθεί μια αντένδειξη ως εξής:

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές υποκαλιαιμία (υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία, λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος - του χρόνουQT).

- Παράγραφος 4.4

Καρδιαγγειακά συμβάντα

Πρέπει να αφαιρεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

~~Ασθενείς με υπομαγνησισαιμία~~

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε τα δισκία κλαριθρομυκίνης

Μην πάρετε κλαριθρομυκίνη εάν:

.....

~~Έχετε μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα καλίου ή μαγνησίου στο αίμα σας (υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία)~~

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε την κλαριθρομυκίνη:

.....

~~Εάν έχετε μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα σας (υπομαγνησισαιμία)~~

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.6

Πρέπει να τροποποιηθεί/προστεθεί κείμενο ως εξής:

Κύηση

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης για χρήση κατά την κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Με βάση μεταβλητά αποτελέσματα που ελήφθησαν από μελέτες σε ζώα σε μύες, επίμυες, κουνέλια και πιθήκους, και την εμπειρία στους ανθρώπους, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα δυσμενών επιδράσεων στην ανάπτυξη των εμβρύων. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης που αξιολόγησαν την έκθεση στην κλαριθρομυκίνη κατά το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο αποβολής σε σύγκριση με τη μη χρήση αντιβιοτικών ή τη χρήση άλλων αντιβιοτικών κατά την ίδια περίοδο. Οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τον κίνδυνο μειζόνων συγγενών δυσμορφιών με τη χρήση μακρολιδών, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης, κατά τη διάρκεια της κύησης, παρέχουν αντιφατικά αποτελέσματα.

Επομένως, η χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται χωρίς να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη έναντι των κινδύνων.

Θηλασμός

...

Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Έχει εκτιμηθεί ότι ένα αποκλειστικά θηλάζον βρέφος θα λάβει περίπου 1,7% της μητρικής δόσης κλαριθρομυκίνης προσαρμοσμένης ως προς το βάρος.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh, Δεκέμβριος 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	24 Ιανουαρίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	25 Μαρτίου 2021