

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la clarithromycine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature concernant un risque accru de saignement avec des anticoagulants oraux directs (AOD) et compte tenu du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la prise de clarithromycine et un risque accru de saignement avec des anticoagulants oraux directs est raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations produites des spécialités contenant de la clarithromycine doivent être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature concernant une interaction avec le lomitapide et compte tenu du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la prise de clarithromycine et une augmentation importante des transaminases avec le lomitapide est raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations produites des spécialités contenant de la clarithromycine doivent être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature concernant un risque accru d'allongement de l'intervalle QT chez les patients présentant une hypomagnésémie et compte tenu du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la prise de clarithromycine et un risque accru d'allongement de l'intervalle QT chez les patients présentant une hypomagnésémie est raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations produites des spécialités contenant de la clarithromycine doivent être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature concernant les malformations, les risques de fausse couche et l'exposition par le lait maternel, le PRAC considère que des informations sur le risque de fausse couche et de malformations et l'exposition par le lait maternel doivent être fournies. Le PRAC a conclu que les informations produites des spécialités contenant de la clarithromycine doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la clarithromycine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la clarithromycine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la clarithromycine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Anticoagulants oraux

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des anticoagulants oraux directs tels que dabigatran, rivaroxaban et apixaban, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5

L'interaction doit être ajoutée comme suit :

Effet de la clarithromycine sur d'autres médicaments

Anticoagulants oraux (par exemple warfarine, **rivaroxaban, apixaban**)

Anticoagulants oraux directs (AOD)

L'AOD dabigatran est un substrat pour le transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés via le CYP3A4 et sont également des substrats de la P-gp. Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec ces agents en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.4).

Notice

- Rubrique 2 Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Autres médicaments et X

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

.....

Warfarine **ou tout autre anticoagulant, par exemple dabigatran, rivaroxaban, apixaban** (utilisés pour fluidifier votre sang)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

Une contre-indication doit être ajoutée comme suit :

L'administration concomitante de clarithromycine et de lomitapide est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5

Une interaction doit être ajoutée comme suit :

L'administration concomitante de clarithromycine et de lomitapide est contre-indiquée en raison de la possibilité d'augmentation importante des transaminases (voir rubrique 4.3).

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Ne prenez jamais X

.....

Si vous prenez un médicament contenant du lomitapide

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

Une contre-indication doit être modifiée/ajoutée comme suit :

La clarithromycine ne doit pas être administrée à des patients présentant des **déséquilibres électrolytiques** hypokaliémie (**hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du** risque d'allongement **de l'intervalle** QT-temps).

- Rubrique 4.4

Événements cardiovasculaires

Une mise en garde doit être supprimée comme suit :

~~Patients atteints d'hypomagnésémie ;~~

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Ne prenez jamais X

.....

-En cas de taux anormalement bas de potassium **ou de magnésium** dans votre sang (hypokaliémie **ou hypomagnésémie**)

Avertissement et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre X :

.....

~~-En cas de taux anormalement bas de magnésium dans votre sang (hypomagnésémie)~~

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

Le texte doit être modifié/ajouté comme suit :

Grossesse

La sécurité de l'utilisation de la clarithromycine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Compte tenu de résultats variables obtenus lors d'études chez **l'animal** ~~sur les souris, les rats, les lapins et les singes,~~ **et des données cliniques disponibles chez l'homme,** la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal ne peut être exclue. **Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre ont rapporté un risque accru de fausse couche comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'autres antibiotiques pendant la même période. Les études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales importantes lors de l'utilisation de macrolides incluant la clarithromycine pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires.**

Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée sans avoir soigneusement évalué les bénéfices par rapport aux risques.

Allaitement

...

La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel **en petites quantités. Il a été estimé qu'un nourrisson nourri exclusivement au sein recevrait environ 1,7 % de la dose maternelle de clarithromycine, ajustée en fonction du poids.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de décembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	24 janvier 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	25 mars 2021