

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir klaritrómýsín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um aukna blæðingarhættu við notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun (DOAC) í útgefnu efni og í ljósi hugsanlegs verkunarháttar telur PRAC að mögulegt orsakasamband á milli klaritrómýsíns og aukinnar blæðingarhættu við notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun sé að minnsta kosti hugsanlegt. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klaritrómýsín.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um milliverkanir við lómitapíð í útgefnu efni og í ljósi líklegs verkunarháttar telur PRAC að mögulegt orsakasamband á milli klaritrómýsíns og markverðrar aukningar á transamínasa með lómitapíði sé að minnsta kosti hugsanlegt. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klaritrómýsín.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um aukna hættu á QT lengingu hjá sjúklingum með blóðmagnesíumlækkun í útgefnu efni og í ljósi hugsanlegs verkunarháttar telur PRAC að hugsanlegt orsakasamband á milli klaritrómýsíns og aukinnar hættu á QT lengingu hjá sjúklingum með blóðmagnesíumlækkun sé að minnsta kosti hugsanlegt. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klaritrómýsín.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um vansköpun, fósturlát og útsetningu í gegnum brjóstamjólk í útgefnu efni telur PRAC að veita skuli upplýsingar um hættu á fósturláti og vansköpun auk útsetningar í gegnum brjóstamjólk. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klaritrómýsín.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir klaritrómýsín, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfi/lyfjum, sem innihalda klaritrómýsín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda klaritrómýsín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður):

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Bæta skal við eftirfarandi varnaðarorðum:

Segavarnarlyf til inntöku

Gæta skal varúðar þegar klaritrómýsín er gefið samhliða segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun eins og dabigatrani, rivaroxabani og apixabani, einkum sjúklingum í mikilli blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

- Kafli 4.5

Bæta skal við eftirfarandi milliverkun:

Áhrif klaritrómýsíns á önnur lyf

Segavarnarlyf til inntöku (t.d. warfarín, rivaroxaban, apixaban)

Segavarnarlyf til inntöku með beina verkun (Direct-acting oral anticoagulants (DOACs))

Dabigatran, sem er segavarnarlyf til inntöku með beina verkun, er hvarfefni fyrir útflæðisferjuna P-gp. Rivaroxaban og apixaban umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 og eru einnig hvarfefni fyrir P-gp. Gæta skal varúðar þegar klaritrómýsín er gefið samhliða þessum lyfjum, einkum sjúklingum í mikilli blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

- 2. kafli Áður en byrjað er að nota X

Notkun annarra lyfja samhliða X

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

.....

Warfarín **eða önnur segavarnarlyf til inntöku, t.d. dabigatran, rivaroxaban, apixban** (notuð til blóðþynningar)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.3

Bæta skal við eftirfarandi frábendingu:

Ekki má gefa klaritrómýsín samhliða lómitapíði (sjá kafla 4.5).

- Kafli 4.5

Bæta skal við eftirfarandi milliverkun:

Ekki má gefa klaritrómýsín samhliða lómitapíði vegna möguleika á verulegri aukningu á transamínösum (sjá kafla 4.3).

Fylgiseðill

- Kafli 2. Áður en byrjað er að nota X

Ekki má nota X ef:

.....

Þú notar lyf sem inniheldur lómitapíð

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.3

Breytið/bætið við frábendingu með eftirfarandi hætti:

Ekki má nota klaritrómýsín handa sjúklingum með **blóðsaltatruflanir** ~~kálíumskortur í blóði~~ (**blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun vegna** ~~hættu á lengingu QT~~ **bils** ~~tíma~~).

- Kafli 4.4

Hjarta- og æðar

Fjarlægja skal eftirfarandi varnaðarorð:

~~Sjúklingar með blóðmagnesiumlækkun;~~

Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota X

Ekki má nota X ef:

.....

-Þú ert með óeðlilega lítið kálíum **eða magnesium** í blóði (~~kálíumskortur í blóði~~ **kalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun**)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en X er notað:

.....

~~-Ef þú ert með óeðlilega lágt magn af magnesium í blóði (magnesiumskortur í blóði)~~

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.6

Breyta/bæta skal við textann með eftirfarandi hætti:

Meðganga

Öryggi klaritrómýsíns á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Á grundvelli niðurstaðna úr **dýra** ~~rannsóknum, á músum, rottum, kaninum og öpum sem ekki eru samhljóða,~~ **og reynslu hjá mönnum,** er ekki hægt að útiloka möguleika á skaðlegum áhrifum á þroska fóstursvísis **/fósturs. Í**

nokkrum áhorfsrannsóknum, þar sem útsetning fyrir klaritrómýsini var metin á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu, hefur verið tilkynnt um aukna hættu á fósturláti miðað við enga sýklalyfjanotkun eða notkun á öðru sýklalyfi á sama tímabili. Fyrirliggjandi faraldsfræðilegar rannsóknir á hættu á meiriháttar meðfæddri vansköpun við notkun á makrólíðum, þar á meðal klaritrómýsini á meðgöngu gefa misvísandi niðurstöður.

Notkun á meðgöngu er því ekki ráðlögð nema að undangengnu vandlegu mati á ávinningi/ áhættu.

Brjóstagiöf

...

Klaritrómýsín skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum **í litlu magni.** **Áætlað hefur verið að barn, sem eingöngu er haft á brjósti, fái um 1,7% af klaritrómýsínskammti móður, leiðréttum fyrir þyngd.**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á afstöðunni:	CMDh fundur í desember 2020
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	24. janúar 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	25. mars 2021