

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per claritromicina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili sull'aumento del rischio di sanguinamento con anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) riportati in letteratura e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione di causalità tra claritromicina e un aumento del rischio di sanguinamento con anticoagulanti orali ad azione diretta sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti claritromicina debbano essere modificate di conseguenza.

In considerazione dei dati disponibili su un'interazione con lomitapide riportati in letteratura e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione di causalità tra claritromicina e un aumento notevole delle transaminasi sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti claritromicina debbano essere modificate di conseguenza.

In considerazione dei dati disponibili sull'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con ipomagnesiemia riportati in letteratura e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione di causalità tra claritromicina e un aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con ipomagnesiemia sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti claritromicina debbano essere modificate di conseguenza.

In considerazione dei dati disponibili in letteratura su malformazioni, aborto spontaneo ed esposizione attraverso il latte materno, il PRAC ritiene che debbano essere fornite informazioni sul rischio di aborto spontaneo e malformazioni e sull'esposizione attraverso il latte materno. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti claritromicina debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su claritromicina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i claritromicina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti claritromicina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

**Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta l'avvertenza seguente:

Anticoagulanti orali

**Si deve usare cautela quando la claritromicina viene co-somministrata con anticoagulanti orali ad azione diretta quali dabigatran, rivaroxaban e apixaban, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).**

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta l'interazione seguente:

Effetto della claritromicina su altri medicinali

Anticoagulanti orali (ad es. warfarin, rivaroxaban, apixaban)

#### **Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)**

**Il DOAC dabigatran è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati attraverso il CYP3A4 e sono anche substrati della P-gp. Si deve usare cautela quando la claritromicina è co-somministrata con questi agenti, in particolare a pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).**

#### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

Altri medicinali e X

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

.....

Warfarin **o qualsiasi altro anticoagulante, ad esempio dabigatran, rivaroxaban, apixaban** (usati per fluidificare il sangue)

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.3

Deve essere aggiunta la controindicazione seguente:

**La co-somministrazione di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).**

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta l'interazione seguente:

**La co-somministrazione di claritromicina con lomitapide è controindicata a causa del potenziale aumento marcato delle transaminasi (vedere paragrafo 4.3).**

## Foglio illustrativo

- Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

Non prenda X se:

.....

### Sta assumendo un medicinale contenente lomitapide

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

Deve essere modificata/aggiunta la controindicazione seguente:

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con disturbi elettrolitici ipokaliemia (ipokaliemia o ipomagnesiemia, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

- Paragrafo 4.4

Eventi cardiovascolari

Deve essere rimossa l'avvertenza seguente:

~~Pazienti con ipomagnesiemia;~~

## Foglio illustrativo

- 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Non prenda X se:

.....

-ha livelli anormalmente bassi di potassio o magnesio nel sangue (ipokaliemia o ipomagnesiemia)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere X:

.....

~~-se ha livelli anormalmente bassi di magnesio nel sangue (ipomagnesiemia)~~

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

Il testo deve essere modificato/aggiunto come segue:

Gravidanza

La sicurezza di claritromicina nell'uso durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base di risultati variabili ottenuti da studi su animali (topi, ratti, conigli e scimmie) e dall'esperienza nell'uomo, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embriofetale non può essere esclusa. **Alcuni studi osservazionali che hanno valutato l'esposizione alla claritromicina durante il primo e il secondo trimestre hanno riportato un aumento del rischio di aborto spontaneo rispetto all'assenza di uso di antibiotici o all'uso di altri antibiotici durante lo stesso periodo. Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di gravi malformazioni congenite con l'uso di macrolidi, compresa la claritromicina, durante la gravidanza forniscono risultati contrastanti.**

Pertanto l'uso durante la gravidanza non è raccomandato senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Allattamento

...

La claritromicina è escreta attraverso il latte materno in piccole quantità. È stato stimato che un neonato allattato esclusivamente al seno riceverebbe circa l'1,7% della dose materna di claritromicina aggiustata per il peso.

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

### Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di dicembre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	24 gennaio 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25 marzo 2021