

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto klaritromicino, periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į literatūroje pateiktus duomenis apie padidėjusią kraujavimo riziką, kurią sukelia tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (TPGA), ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp klaritromicino ir padidėjusios kraujavimo rizikos vartojant tiesioginio poveikio geriamuosius antikoaguliantus galimybė. Todėl *PRAC* daro išvadą, kad turi būti atitinkamai pakoreguoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, informaciniai dokumentai.

Atsižvelgdamas į literatūroje pateiktus duomenis apie sąveiką su lomitapidu ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad yra bent pagrįsta priežastinio ryšio tarp klaritromicino ir žymiai padidėjusio transaminazių aktyvumo, kurį sukelia lomitapidas, galimybė. Todėl *PRAC* daro išvadą, kad turi būti atitinkamai pakoreguoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, informaciniai dokumentai.

Atsižvelgdamas į literatūroje pateiktus duomenis apie padidėjusią QT intervalo pailgėjimo riziką pacientams, sergantiems hipomagnezemia, ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp klaritromicino ir padidėjusios QT intervalo pailgėjimo rizikos pacientams, sergantiems hipomagnezemia, galimybė. Todėl *PRAC* daro išvadą, kad turi būti atitinkamai pakoreguoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, informaciniai dokumentai.

Atsižvelgdamas į literatūroje pateiktus duomenis apie įgimtas formavimosi ydas, persileidimą ir ekspoziciją per motinos pieną, *PRAC* laikosi nuomonės, kad turi būti pateikta informacija apie persileidimo, įgimtų formavimosi ydų ir ekspozicijos per motinos pieną riziką. Todėl *PRAC* daro išvadą, kad turi būti atitinkamai pakoreguoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, informaciniai dokumentai.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl klaritromicino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra klaritromicino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Įrašomas toliau nurodytas įspėjimas.

Geriamieji antikoagulantai

Klaritromiciną reikia atsargiai vartoti kartu su tiesioginio poveikio geriamaisiais antikoaguliantais, pavyzdžiui, dabigatranu, rivaroksabanu ir apiksabanu, ypač pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

- 4.5 skyrius

Pridedama toliau nurodyta sąveika.

Klaritromicino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Geriamieji antikoagulantai (pvz., varfarinas, **rivaroksabanas, apiksabanas**)

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA)

TPGA dabigatranas yra pernašos iš ląstelės į išorę nešiklio P-gp substratas. Rivaroksabanas ir apiksabanas yra metabolizuojami CYP3A4, jie taip pat yra P-gp substratai. Reikia imtis atsargumo priemonių, kai klaritromicinas vartojamas kartu su šiais vaistiniais preparatais, ypač pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Kiti vaistai ir X

Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš išvardintų vaistų:

.....

varfariną **ar bet kurį kitą antikoagulantą, pvz., dabigatraną, rivaroksabaną, apiksabaną** (kraujui skystinti)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

Pridedama toliau nurodyta kontraindikacija.

Klaritromicino kartu su lomitapidu vartoti negalima (žr. 4.5 skyrių).

- 4.5 skyrius

Įrašoma toliau nurodyta sąveika.

Klaritromicino kartu su lomitapidu vartoti negalima, nes gali žymiai padidėti transaminazių aktyvumas (žr. 4.3 skyrių).

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius Kas žinotina prieš vartojant X

X vartoti negalima:

.....

vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra lomitapido

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

Pataisoma / pridedama toliau nurodyta kontraindikacija.

Pacientams, kuriems yra **elektrolitų pusiausvyros sutrikimų** hipokalemija (**hipokalemija ar hipomagnezemija**, dėl QT intervalo pailgėjimo rizikos).

- 4.4 skyrius

Kardiovaskuliniai reiškiniai

Pašalinamas toliau nurodytas įspėjimas.

———— ~~Pacientams, kuriems yra hipomagnemija;~~

Pakuotės lapelis

- 2. Kas žinotina prieš vartojant X

X vartoti negalima:

.....

- jeigu Jums yra sumažėjęs kalio **ar magnio** kiekis kraujyje (hipokalemija ar **hipomagnezemija**)

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti X..

.....

———— ~~jei Jūsų organizme yra nenormaliai mažas magnio kiekis kraujyje (hipomagnemija),~~

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

Pakeičiamas / įrašomas toliau nurodytas tekstas.

Nėštumas

Klaritromicino saugumas vartojant nėštumo metu nenustatytas. Remiantis skirtingų tyrimų su gyvūnais pelėmis, žiurkėmis, triušiais ir beždžionėmis rezultatais ir patirtimi su žmonėmis, embriotoksinio poveikio, kurį sukelia vaistinis preparatas, galimybės atmesti negalima. **Kai kurių stebėjimo tyrimų, vertinusių klaritromicino poveikį pirmojo ir antrojo nėštumo trimestro metu, buvo gauta pranešimų apie padidėjusią persileidimo riziką lyginant su antibiotikų nevartojimu ar kitu antibiotikų vartojimu tuo pačiu laikotarpiu. Turimi epidemiologiniai tyrimai apie didelių įgimtų formavimosi ydų riziką, kai nėštumo metu buvo vartojami makrolidai, įskaitant klaritromiciną, pateikia prieštarigus rezultatus.**

Todėl klaritromicino vartoti nėštumo metu nerekomenduojama, nebent nauda viršija galimą žalą.

Žindymas

...

Mažas klaritromicino kiekis patenka į moterų pieną. Apskaičiuota, kad vien žindomas kūdikis gautų apie 1,7 % motinai pagal svorį apskaičiuotos klaritromicino dozės.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. gruodžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021-01-24
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021-03-25