

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par klaritromicīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā no zinātniskajām publikācijām pieejamos datus par paaugstinātu asiņošanas risku, lietojot vienlaikus ar tiešas iedarbības perorālajiem antikoagulantiem (*Direct Acting Oral Anti-coagulants - DOAC*), un ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp klaritromicīnu un paaugstinātu asiņošanas risku, lietojot vienlaikus ar tiešas iedarbības perorālajiem antikoagulantiem, ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka klaritromicīnu saturošo zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

Ņemot vērā no zinātniskajām publikācijām pieejamos datus par mijiedarbību ar lomitapīdu un ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp klaritromicīnu un izteikti paaugstinātu transamināžu līmeni, lietojot vienlaikus ar lomitapīdu, ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka klaritromicīnu saturošo zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

Ņemot vērā no zinātniskajām publikācijām pieejamos datus par paaugstinātu QT intervāla pagarināšanās risku pacientiem ar hipomagnēmiju un ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp klaritromicīnu un paaugstinātu QT intervāla pagarināšanās risku pacientiem ar hipomagnēmiju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka klaritromicīnu saturošo zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

Ņemot vērā no zinātniskajām publikācijām pieejamos datus par iedzimtām anomālijām, spontānu abortu un zāļu ietekmi ar krūts pienu, *PRAC* uzskata, ka ir jāsniedz informācija par iedzimtu anomāliju, spontāna aborta un zāļu ietekmes ar krūts pienu risku. *PRAC* secināja, ka klaritromicīnu saturošo zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par klaritromicīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu klaritromicīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur klaritromicīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Perorālie antikoagulanti

Jāievēro piesardzība, klaritromicīnu lietojot vienlaicīgi ar tiešas iedarbības perorālajiem antikoagulantiem, piemēram, dabigatrānu, rivaroksabānu un apiksabānu, it īpaši pacientiem ar augstu asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Klaritromicīna mijiedarbība ar citām zālēm

Perorālie antikoagulanti (piem., varfarīns, **rivaroksabāns, apiksabāns**)

Tiešas iedarbības perorālie antikoagulanti (Direct Acting Oral Anti-coagulants, DOAC)

DOAC dabigatrāns ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Rivaroksabānu un apiksabānu metabolizē CYP3A4, un tie arī ir P-gp substrāti. Jāievēro piesardzība, klaritromicīnu lietojot vienlaicīgi ar šiem līdzekļiem, it īpaši pacientiem ar augstu asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Citas zāles un X

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no tālāk uzskaitītajām zālēm:

.....

varfarīns **vai kāds cits antikoagulants, piemēram, dabigatrāns, rivaroksabāns, apiksabāns** (lieto asins šķīdināšanai).

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda kontrindikācija:

Klaritromicīna lietošana vienlaicīgi ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Klaritromicīna lietošana vienlaicīgi ar lomitapīdu ir kontrindicēta, jo pastāv transamināžu līmeņa izteiktas paaugstināšanās iespējamība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Nelietojiet X šādos gadījumos:

.....

ja Jūs lietojat zāles, kas satur lomitapīdu.

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Jāgroza/jāpievieno šāda informācija par kontrindikāciju:

Klaritromicīnu nedrīkst lietot pacienti ar **elektrolītu līdzsvara traucējumiem** hipokaliēmiju (**hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju, jo pastāv** QT intervāla pagarināšanās risks).

- 4.4. apakšpunkts

Kardiovaskulārie notikumi

Jāsvītro šāds brīdinājums:

~~pacientiem ar hipomagnēmiju;~~

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms klaritromicīna tablešu lietošanas

Nelietojiet X šādos gadījumos:

.....

~~– ja Jums ir hipokaliēmija (– **izteikti** zems kālija **vai magnija** līmenis asinīs (**hipokaliēmija vai hipomagnēmija**);~~

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms X lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

.....

~~– ja Jums ir patoloģiski zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija) konsultējieties ar savu ārstu, pirms lietojat šīs zāles.~~

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

Jāgroza/jāpievieno šāds teksts:

Grūtniecība

Klaritromicīna lietošanas drošums grūtniecības periodā nav noskaidrots. Ņemot vērā dažādos rezultātus, kas iegūti pētījumos ~~ar pelēm, žurkām, trušiem un pētiķiem~~ **ar dzīvniekiem, un pieredzi ar cilvēkiem**, nevar izslēgt embriofetālās attīstības blakusparādību iespējamību. **Dažos novērojuma pētījumos, kur tika vērtēta klaritromicīna ietekme pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, ziņots par paaugstinātu spontānu abortu risku, salīdzinot ar antibiotiku nelietošanu vai citu antibiotiku lietošanu tajā pašā periodā. Pieejamie epidemioloģiskie pētījumi par būtisku iedzimtu patoloģiju risku, grūtniecības laikā lietojot makrolīdus, tostarp klaritromicīnu, sniedz pretrunīgus rezultātus.**

Tādēļ lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, bez rūpīgas ieguvumu un risku izvērtēšanas.

Barošana ar krūti

...

Klaritromicīns **nelielā daudzumā** izdalās cilvēka krūts pienā. **Noteikts, ka tikai ar krūti barots zīdāinis saņem aptuveni 1,7 % klaritromicīna no devas, kas pielāgota mātes ķermeņa masai.**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada decembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 24. janvāris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 25. marts