

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal clarithromycin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar riskju miżjud ta' aritmija kardijaka u avvenimenti avversi kardjovaskulari serji wara l-użu konkomitanti ta' chloroquine/hydroxychloroquine u l-antibijotiku makrolidu azithromycin minn pubblikazzjoni tal-letteratura ta' Lane *et al* (2020), u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn clarithromycin u riskju miżjud ta' aritmija kardijaka u avvenimenti avversi kardjovaskulari serji bl-użu flimkien ma' hydroxychloroquine jew il-kompost prinċipali tiegħu, chloroquine, hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar interazzjoni farmakokinetika ma' edoxaban mil-letteratura u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn clarithromycin u riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm bl-antikoagulant orali li jaġixxi b'mod dirett edoxaban, hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar interazzjoni ma' ivabradine abbażi ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn clarithromycin u interazzjoni ma' ivabradine hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar interazzjoni ma' kortikosteroidi li jittieħdu b'mod sistemiku jew li jittieħdu man-nifs mil-letteratura u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn clarithromycin u żieda fl-esponiment sistemiku għall-kortikosteroidi hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom clarithromycin għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi u mar-raġunijiet tar-rakkomandazzjonijiet magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal clarithromycin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom clarithromycin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Il-kontraindikazzjoni għandha tiġi emendata kif ġej:

[...]

L-ġhoti flimkien ma' ticagrelor, ivabradine jew ranolazine huwa kontraindikat.

- Sezzjoni 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-twissija għandha tiġi emendata kif ġej:

Antikoagulant orali

Meta clarithromycin jingħata flimkien ma' antikoagulant orali li jaġixxu b'mod dirett bħal dabigatran, rivaroxaban, ~~u~~ apixaban u edoxaban, dan għandu jsir b'kawtela, partikolarment f'pazjenti b'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.5).

- Sezzjoni 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Għandha tiżdied interazzjoni kif ġej:

Hydroxychloroquine u chloroquine: Clarithromycin għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu dawn il-mediċini magħrufa li jtawlu l-intervall QT minhabba l-potenzjal li jinduċu aritmija kardijaka u avvenimenti kardjovaskulari avversi serji.

L-interazzjonijiet għandhom jiġu aġġornati/miżjuda kif ġej:

Antikoagulant orali li jaġixxu b'mod dirett (DOACs - *Direct acting oral anticoagulants*)

Id-DOACs dabigatran u edoxaban huma ~~huma~~ substrati għat-trasportatur tal-effluss P-gp. Rivaroxaban u apixaban huma metabolizzati permezz ta' CYP3A4 u huma wkoll substrati għal P-gp. Meta clarithromycin jingħata flimkien ma' dawn is-sustanzi, dan għandu jsir b'kawtela, partikolarment f'pazjenti b'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.4).

[...]

L-użu ta' clarithromycin huwa kontraindikat ukoll ma' alkaloidi tal-ergot, midazolam orali, inibituri tar-reductase tal-HMG CoA metabolizzati prinċipalment minn CYP3A4 (eż. lovastatin u simvastatin), colchicine, ticagrelor, ivabradine u ranolazine (ara sezzjoni 4.3).

[...]

Kortikosteroidi

L-użu ta' clarithromycin flimkien ma' kortikosteroidi li jittiehdu b'mod sistemiku jew li jittiehdu man-nifs li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A għandu jsir b'kawtela minhabba l-potenzjal għal esponiment sistemiku miżjud għall-kortikosteroidi. Jekk isehh l-użu flimkien, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal effetti mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi li jittiehdu b'mod sistemiku.

Fuljett ta' Taghrif

Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu [isem tal-prodott]

Tiħux X jekk:

[...]

- qed tieħu mediċini msejha ticagrelor, **ivabradine** jew ranolazine (għall-aŋina jew biex tnaqqas iċ-ċans ta' attakk tal-qalb jew puplesija)

[...]

Mediċini oħra u <X>

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

[...]

Warfarin jew kwalunkwe antikoagulant ieħor eż. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, **edoxaban** (li jintużaw biex iraqqulek demmek).

[...]

Dan huwa importanti wkoll jekk qed tieħu mediċini msejha:

- **hydroxychloroquine jew chloroquine (li jintużaw għat-trattament ta' kundizzjonijiet inkluż l-artrite rewmatojde, jew bħala trattament jew prevenzjoni tal-malarja). It-tehid ta' dawn il-mediċini fl-istess hin ma' clarithromycin jista' jżid iċ-ċans li jkollok ritmi anormali tal-qalb u effetti sekondarji serji oħra li jaffettwawlek qalbek**

[...]

- **kortikosteroidi, mogħtija mill-ħalq, b'injezzjoni jew man-nifs (li jintużaw biex titrażżan is-sistema immuni tal-ġisem - dan huwa utli fit-trattament ta' firxa wiesgħa ta' kundizzjonijiet)**

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Diċembru 2023
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	01/02/2024
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	12/03/2024