

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor claritromycine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over een verhoogd risico op bloeding met direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) uit de literatuur en wegens een aannemelijk werkingsmechanisme is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen claritromycine en een verhoogd risico op bloedingen met direct werkende orale anticoagulantia op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die claritromycine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over een geneesmiddelinteractie met lomitapide en wegens een aannemelijk werkingsmechanisme is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen claritromycine en duidelijk verhoogde aantallen transaminasen met lomitapide op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die claritromycine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over een verhoogd risico op verlengde ventriculaire repolarisatie bij patiënten met hypomagnesiëmie uit de literatuur en wegens een aannemelijk werkingsmechanisme is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen claritromycine en een verhoogd risico op verlengde ventriculaire repolarisatie bij patiënten met hypomagnesiëmie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die claritromycine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over anomalieën, miskramen en blootstelling via moedermelk uit de literatuur is het PRAC van mening dat informatie over het risico op miskraam, anomalieën en blootstelling via moedermelk moet worden verstrekt. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die claritromycine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor claritromycine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) claritromycine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die claritromycine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

#### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Orale anticoagulantia

**Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met direct werkende orale anticoagulantia zoals dabigatran, rivaroxaban en apixaban, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).**

- Rubriek 4.5

De geneesmiddelinteractie moet als volgt worden toegevoegd:

Het effect van claritromycine op andere geneesmiddelen

Orale anticoagulantia (zoals warfarine, rivaroxaban, apixaban)

#### **Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)**

**Het DOAC dabigatran is een substraat voor de efflux van transporteiwit P-gp. Rivaroxaban en apixaban worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en zijn tevens substraten voor P-gp. Voorzichtigheid moet worden geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met deze middelen, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).**

#### **Bijsluiter**

- Rubriek 2 Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Vertel het uw arts of apotheker wanneer u een van de volgende medicijnen gebruikt:

.....

Warfarine **of een andere bloedverdunner zoals dabigatran, rivaroxaban, apixaban** (Met deze medicijnen hebt u minder kans op stolsels in uw bloed.)

#### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie moet als volgt worden toegevoegd:

**Gelijktijdige toediening van claritromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).**

- Rubriek 4.5

Een geneesmiddelinteractie moet als volgt worden toegevoegd:

**Gelijktijdige toediening van claritromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van duidelijk verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.3).**

## **Bijsluiter**

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

.....

### **U gebruikt een medicijn dat lomitapide bevat**

## **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie moet als volgt worden gewijzigd/toegevoegd:

Claritromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met **elektrolytstoornis hypokaliëmie (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het** risico op verlenging van **het QT-interval-tijd)**.

- Rubriek 4.4

Cardiovasculaire voorvallen

Een waarschuwing moet als volgt worden verwijderd:

~~Patiënten met hypomagnesiëmie;~~

## **Bijsluiter**

- 2. Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

.....

~~-U heeft een abnormaal laag kalium- **of magnesium**gehalte in uw bloed (hypokaliëmie **of hypomagnesiëmie)**~~

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit medicijn inneemt.

.....

~~-Wanneer u een abnormaal laag magnesiumgehalte heeft in uw bloed (hypomagnesiëmie)~~

## **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.6

De tekst moet als volgt worden gewijzigd/toegevoegd:

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van claritromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld.

Afgaande op variabele resultaten verkregen via onderzoeken met **dieren met muizen, ratten, konijnen en apen, en ervaring met mensen** kan de mogelijkheid van negatieve effecten op de embryofoetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. **Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan claritromycine tijdens het eerste en tweede trimester evalueren, hebben een verhoogd risico op een miskraam gerapporteerd in vergelijking met geen antibioticagebruik of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode. De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op grote aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder claritromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op.**

Daarom wordt het gebruik tijdens een zwangerschap niet geadviseerd zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen de risico's.

Borstvoeding

...

Clarithromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk in kleine hoeveelheden. Er wordt geschat dat een zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt ongeveer 1,7% van de dosis claritromycine binnen zou krijgen, aangepast aan het gewicht van de moeder.

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	24 januari 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 maart 2021