

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for klaritromycin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige opplysninger om en økt risiko for blødning med direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC) fra litteraturen og i lys av en sannsynlig virkemekanisme mener PRAC at det minst er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom klaritromycin og en økt risiko for blødning med direktevirkende orale antikoagulantia. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder klaritromycin, bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige opplysninger om en interaksjon med lomitapid fra litteraturen og i lys av en sannsynlig virkemekanisme mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom klaritromycin og markert økte transaminaser med lomitapid. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder klaritromycin, bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige opplysninger om en økt risiko for QT-forlengelse hos pasienter med hypomagnesemi fra litteraturen og i lys av en sannsynlig virkemekanisme mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom klaritromycin og en økt risiko for QT-forlengelse hos pasienter med hypomagnesemi. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder klaritromycin, bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige opplysninger om misdannelser, spontanabort og eksponering gjennom morsmelk fra litteraturen mener PRAC at det bør informeres om risikoen for spontanabort og misdannelser og eksponering gjennom morsmelk. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder klaritromycin, bør endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for klaritromycin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for ett eller flere legemidler som inneholder klaritromycin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder klaritromycin nå er godkjent i EU/EØS eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til dette CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for de nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket):

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Orale antikoagulantia

Vær forsiktig når klaritromycin administreres samtidig med direktevirkende orale antikoagulantia som dabigatran, rivaroxaban og apixaban, spesielt til pasienter med høy risiko for blødning (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

Interaksjonen skal tilføyes som følger:

Effekt av klaritromycin på andre legemidler

Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, **rivaroxaban, apixaban**)

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

DOAC-et dabigatran er et substrat for efflukstransportøren P-gp. Rivaroxaban og apixaban er metabolisert via CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Vær forsiktig når klaritromycin administreres samtidig med disse legemidlene, spesielt til pasienter med høy risiko for blødning (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 – Hva du må vite før du bruker X

Andre legemidler og X

Snakk med lege eller apotek hvis du tar ett eller flere av følgende legemidler:

.....

Warfarin **eller andre antikoagulerende midler, f.eks. dabigatran, rivaroxaban, apixaban** (brukes som blodfortynnende)

Preparatomtale

- Pkt. 4.3

En kontraindikasjon skal tilføyes som følger:

Samtidig administrasjon av klaritromycin og lomitapid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

En interaksjon skal tilføyes som følger:

Samtidig administrasjon av klaritromycin med lomitapid er kontraindisert på grunn av potensialet for markert økte transaminaser (se pkt. 4.3).

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker X

Bruk ikke X:

.....

dersom du tar et legemiddel som inneholder lomitapid

Preparatomtale

- Pkt. 4.3

En kontraindikasjon skal endres/tilføyes som følger:

Klaritromycin bør ikke gis til pasienter med **elektrolyttforstyrrelser** hypokalemi (**hypokalemi eller hypomagnesemi, på grunn av** risikoen for forlengelse av **QT-intervalltiden**).

- Pkt. 4.4

Kardiovaskulære hendelser

En advarsel skal utgå som følger:

~~Pasienter med hypomagnesemi,~~

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker klaritromycintabletter

Bruk ikke X:

.....

-dersom du har unormalt lave nivåer av kalium **eller magnesium** i blodet (hypokalemi **eller hypomagnesemi**)

Advarsler og forholdsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker X:

.....

~~-dersom du har unormalt lave nivåer av magnesium i blodet (hypomagnesemi)~~

Preparatomtale

- Pkt. 4.6

Tekst skal endres/tilføyes som følger:

Graviditet

Sikkerheten av klaritromycin for bruk under graviditet er ikke fastslått. Basert på variable resultater oppnådd fra dyrestudier ~~hos mus, rotter, kaniner og aper,~~ **og erfaring hos mennesker** kan ikke risiko for bivirkninger på embryoføtal utvikling utelukkes. **Noen observasjonsstudier som evaluerer**

eksponering for klaritromycin under første og andre trimester, har rapportert en økt risiko for spontanabort sammenlignet med ingen bruk av antibiotika eller annen antibiotikabruk under samme periode. De tilgjengelige epidemiologiske studiene på risikoen for alvorlige, medfødte misdannelser med bruk av makrolider, herunder klaritromycin under graviditet, gir motstridende resultater.

Derfor anbefales ikke bruk under graviditet uten å veie nytte og risiko opp mot hverandre.

Amming

...

Klaritromycin skilles ut i morsmelk hos mennesker **i små mengder. Det er anslått at et spedbarn som utelukkende ammes, får ca. 1,7 % av mors vektjusterte dose av klaritromycin.**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak	Desember 2020 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	24. januar 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	25. mars 2021