

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących klarytromycyny, wnioski naukowe są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące zwiększonego ryzyka krwawienia podczas stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim (DOAC) oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem klarytromycyny a zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że w drukach informacyjnych dotyczących produktów zawierających klarytromycynę należy wprowadzić odpowiednie zmiany.

Biorąc pod uwagę dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące interakcji z lomitapidem oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem klarytromycyny a znacznie zwiększoną aktywnością aminotransferaz podczas stosowania lomitapidu jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że w drukach informacyjnych dotyczących produktów zawierających klarytromycynę należy wprowadzić odpowiednie zmiany.

Biorąc pod uwagę dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące zwiększonego ryzyka wydłużenia odstępu QT u pacjentów z hipomagnezemią oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem klarytromycyny a zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT u pacjentów z hipomagnezemią jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że w drukach informacyjnych dotyczących produktów zawierających klarytromycynę należy wprowadzić odpowiednie zmiany.

Biorąc pod uwagę dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące wad rozwojowych, poronień i narażenia przez mleko matki, komitet PRAC uważa, że należy uwzględnić informacje na temat ryzyka poronienia i wad rozwojowych oraz narażenia przez mleko matki. Komitet PRAC stwierdził, że w drukach informacyjnych dotyczących produktów zawierających klarytromycynę należy wprowadzić odpowiednie zmiany.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących klarytromycyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną klarytromycynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające klarytromycynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać ostrzeżenie o następującej treści:

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran, rywaroksaban i apiksaban, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.5).

- Punkt 4.5

Należy dodać interakcję o następującej treści:

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, **rywaroksaban, apiksaban**)

Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC)

Dabigatran, lek z grupy DOAC, jest substratem białka transportującego pompy lekowej, P-gp (glikoproteina P). Rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 i także stanowią substraty P-gp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i tych leków, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku X

Lek X a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o następujących lekach stosowanych przez pacjenta:

.....

Warfaryna **lub jakkolwiek inny lek przeciwzakrzepowy, np. dabigatran, rywaroksaban, apiksaban** (leki stosowane w celu rozrzedzenia krwi)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

Należy dodać przeciwwskazanie o następującej treści:

Podawanie klarytromycyny równocześnie z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

- Punkt 4.5

Należy dodać interakcję o następującej treści:

Podawanie klarytromycyny równocześnie z lomitapidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.3).

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku X

Kiedy nie stosować leku X:

.....

jeśli pacjent przyjmuje lek zawierający lomitapid.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

Należy dodać (lub zmienić) przeciwwskazanie w następujący sposób:

Nie należy podawać klarytromycyny pacjentom z **zaburzeniami elektrolitowymi** ~~hipokaliemią~~
(hipokaliemią lub hipomagnezemią, ze względu na ryzyko wydłużenia **odstępu** ~~czasu~~ QT).

- Punkt 4.4

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Należy usunąć ostrzeżenie o następującej treści:

~~pacjenci z hipomagnezemią;~~

Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed zastosowaniem X

Kiedy nie stosować leku X:

.....

- jeśli u pacjenta występuje zbyt niskie stężenie potasu **lub magnezu** we krwi (hipokaliemia **lub hipomagnezemia**).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku X należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

.....

~~- jeśli u pacjenta występuje zbyt niskie stężenie magnezu we krwi (hipomagnezemia).~~

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

Należy dodać (lub zmienić) tekst w następujący sposób:

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży. Zmienne dane z badań na zwierzętach myszach, szczurach, królikach i małpach **oraz doświadczenie ze stosowania u ludzi** wskazują, że nie można wykluczyć niepożądanego wpływu klarytromycyny na rozwój zarodka i płodu. **W niektórych badaniach obserwacyjnych oceniających narażenie na klarytromycyne podczas pierwszego i drugiego trymestru stwierdzono zwiększone ryzyko poronienia w porównaniu do niestosowania antybiotyków lub stosowania innych antybiotyków w tym samym okresie. Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące ryzyka poważnych wad wrodzonych podczas stosowania makrolidów, w tym klarytromycyny, w okresie ciąży dają sprzeczne wyniki.** Dlatego nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży bez wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

...

Klarytromycyna przenika **w małych ilościach** do mleka kobiecego. **Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki.**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	24. stycznia 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	25. marca 2021 r.