

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para claritromicina, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis, obtidos a partir da literatura, sobre um aumento do risco de hemorragia com anticoagulantes orais diretos (DOAC) e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre claritromicina e um aumento do risco de hemorragia com anticoagulantes orais diretos é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento sobre medicamentos que contêm claritromicina deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis, obtidos a partir da literatura, sobre uma interação com lomitapida e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre claritromicina e o aumento acentuado das transaminases com lomitapida é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento sobre medicamentos que contêm claritromicina deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis, obtidos a partir da literatura, sobre um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT em doentes com hipomagnesemia e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre claritromicina e um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT em doentes com hipomagnesemia é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento sobre medicamentos que contêm claritromicina deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis, obtidos a partir da literatura, sobre malformações, aborto espontâneo e exposição através do leite materno, o PRAC considera que devem ser fornecidas informações sobre o risco de aborto espontâneo e malformações e sobre a exposição através do leite materno. O PRAC concluiu que a informação do medicamento sobre medicamentos que contêm claritromicina deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a claritromicina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) claritromicina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm claritromicina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

<Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)>

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

Anticoagulantes orais

Deve ser tida precaução quando claritromicina é coadministrada com anticoagulantes orais diretos, como dabigatrano rivaroxabano e apixabano, especialmente em doentes com risco elevado de hemorragia (ver secção 4.5).

- Secção 4.5

A interação deve ser adicionada da seguinte forma:

Efeitos da claritromicina noutros medicamentos

Anticoagulantes orais (por ex. varfarina, **rivaroxabano, apixabano**)

Anticoagulantes orais diretos (DOAC)

O DOAC dabigatrano é um substrato para o transportador de efluxo gp-P. Rivaroxabano e apixabano são metabolizados através do CYP3A4 e também são substratos da gp-P. Deve ser tida precaução quando claritromicina é coadministrada com estes agentes, especialmente em doentes com risco elevado de hemorragia (ver secção 4.4).

Folheto Informativo

- Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Outros medicamentos e X

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

.....

Varfarina **ou qualquer outro anticoagulante, por ex. dabigatrano, rivaroxabano, apixabano** (utilizados para reduzir a coagulação do sangue)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

Deve ser adicionada uma contraindicação da seguinte forma:

A administração concomitante de claritromicina e lomitapida é contraindicada (ver secção 4.5).

- Secção 4.5

Deve ser adicionada uma interação da seguinte forma:

A administração concomitante de claritromicina com lomitapida é contraindicada devido ao potencial de aumento acentuado das transaminases (ver secção 4.3).

Folheto Informativo

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar X

Não tome X se:

.....

Estiver a tomar um medicamento que contém lomitapida

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

Deve ser alterada/adicionada uma contraindicação da seguinte forma:

Claritromicina não deve ser administrada a doentes com desequilíbrio eletrolítico hipocaliemia (hipocaliemia ou hipomagnesemia, devido ao risco de prolongamento do tempo de intervalo QT).

- Secção 4.4

Eventos cardiovasculares

Deve ser removida uma advertência da seguinte forma:

~~Doentes com hipomagnesemia;~~

Folheto Informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar X

Não tome X se:

.....

- tiver níveis anormalmente baixos de potássio ou magnésio no sangue (hipocaliemia ou hipomagnesemia)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar X:

.....

~~- Se tiver níveis anormalmente baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia)~~

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.6

Deve ser alterado/adicionado texto da seguinte forma:

Gravidez

A segurança da claritromicina para utilização na gravidez não foi estabelecida. Com base nos resultados variáveis obtidos a partir de estudos em animais ~~em ratinhos, ratos, coelhos e macacos~~ e da experiência em seres humanos, a possibilidade de efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal não pode ser excluída. Alguns estudos de observação para avaliação da exposição à claritromicina durante o primeiro e o segundo trimestres apresentaram um aumento do risco de aborto espontâneo em comparação com a não utilização de antibióticos ou a utilização de outro antibiótico durante o mesmo período. Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre o risco de malformação congênita importante com a utilização de macrólidos, incluindo claritromicina, durante a gravidez facultam resultados contraditórios.

Assim, não se recomenda a utilização durante a gravidez sem a cuidadosa ponderação dos benefícios em relação aos riscos.

Amamentação

...

A claritromicina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Estima-se que um recém-nascido alimentado exclusivamente com leite materno, receba aproximadamente 1,7% da dose de claritromicina ajustada ao peso materno.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de dezembro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	24 de janeiro de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	25 de março de 2021