

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za klaritromicin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o povečanem tveganju za krvavitev pri peroralnih antikoagulantih z neposrednim delovanjem, zbrane iz literature, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med klaritromicinom in povečanim tveganjem za krvavitev pri peroralnih antikoagulantih z neposrednim delovanjem vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klaritromicin, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke o medsebojnem delovanju z lomitapidom, zbrane iz literature, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med klaritromicinom in pomembno povečanimi vrednostmi transaminaz pri jemanju lomitapida vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klaritromicin, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke o povečanem tveganju za podaljšanje intervala QT pri bolnikih s hipomagnezijo, zbrane iz literature, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med klaritromicinom in povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QT pri bolnikih s hipomagnezijo vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klaritromicin, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke o malformacijah, spontanem splavu in izpostavljenosti prek materinega mleka, zbrane iz literature, odbor PRAC meni, da je treba navesti informacije o tveganju za spontani splav in malformacije ter izpostavljenost prek materinega mleka. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klaritromicin, ustrezno spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za klaritromicin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) klaritromicin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo klaritromicin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Treba je dodati naslednje opozorilo:

Peroralni antikoagulant

Klaritromicin je treba uporabljati previdno, kadar ga bolnik jemlje skupaj z peroralnimi koagulant z neposrednim delovanjem, kot so dabigatran, rivaroksaban in apiksaban, še zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitev (glejte poglavje 4.5).

- Poglavlje 4.5

Treba je dodati medsebojno delovanje, kot sledi:

Vpliv klaritromicina na druga zdravila

Peroralni antikoagulant (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban)

Neposredni peroralni antikoagulant

Peroralni antikoagulant z neposrednim delovanjem dabigatran je substrat za izločevalni prenašalec P-gp. Rivaroksaban in apiksaban se presnavljata z encimom CYP3A4 in sta prav tako substrata za P-gp. Klaritromicin je treba uporabljati previdno, kadar ga bolnik jemlje skupaj s temi učinkovinami, še zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Druga zdravila in zdravilo X

Zdravniku ali farmacevtu povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

.....

varfarin ali drug antikoagulant, na primer dabigatran, rivaroksaban, apiksaban (zdravilo za redčenje krvi),

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.3

Treba je dodati naslednjo kontraindikacijo:

Sočasna uporaba klaritromicina in lomitapida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

- Poglavlje 4.5

Treba je dodati medsebojno delovanje, kot sledi:

Sočasna uporaba klaritromicina in lomitapida je kontraindicirana zaradi možnosti pomembnega povečanja vrednosti transaminaz (glejte poglavje 4.3).

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Ne jemljite zdravila X, če:

.....

jemljete zdravilo, ki vsebuje lomitapid

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.3

Treba je prilagoditi/dodati naslednjo kontraindikacijo:

Klaritromicina se ne sme uporabljati pri bolnikih z **z motnjo elektrolitov** ~~s hipokaliemijo~~
(hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, in sicer zaradi tveganja za podaljšanje intervala QT).

- Poglavje 4.4

Srčno-žilni dogodki

Treba je odstraniti naslednje opozorilo:

~~Bolniki s hipomagneziemijo;~~

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli X

Ne jemljite zdravila X, če:

.....

- če imate nizko raven kalija **ali magnezija** v krvi (hipokaliemijo **ali hipomagneziemijo**),

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila X se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

.....

~~—če imate neobičajno nizke ravni magnezija v krvi (hipomagneziemija)~~

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Povzetek 4.6

Treba je spremeniti/dodati naslednje besedilo:

Nosečnost

Varnost uporabe klaritromicina med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Na podlagi spremenljivih rezultatov, pridobljenih iz študij na **živalih** ~~miših, podganah, kuncih in opicah~~ **in izkušeni pri ljudeh**,

možnosti neželenih učinkov na embriofetalni razvoj ni mogoče izključiti. V nekaterih opazovalnih študijah, v katerih so ocenjevali izpostavljenost klaritromicinu v prvem in drugem trimesečju, so poročali o povečanem tveganju za spontani splav v primerjavi z neuporabo antibiotikov ali uporabo drugih antibiotikov v istem obdobju. Razpoložljive epidemiološke študije tveganja za velike prirojene malformacije pri uporabi makrolidov, vključno s klaritromicinom, med nosečnostjo so pokazale nasprotujoče si rezultate.

Zato uporaba klaritromicina med nosečnostjo ni priporočena brez presoje koristi zdravljenja v primerjavi s tveganji.

Dojenje

...

Klaritromicin se pri človeku v manjših količinah izloča v materino mleko. Ocenili so, da bi izključno dojen dojenček prejel približno 1,7 % odmerka klaritromicina, prilagojenega telesni masi matere.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh decembra 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	24. januar 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	25. marec 2021