

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för klaritromycin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med hänsyn till tillgängliga data om en ökad blödningsrisk med direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) i litteraturen och med hänsyn till en sannolik verkningsmekanism, betraktar PRAC ett orsakssamband mellan klaritromycin och en ökad blödningsrisk med direktverkande orala antikoagulantia som åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC kom till slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller klaritromycin ska ändras i enlighet därmed.

Med hänsyn till tillgängliga data om en interaktion med lomitapid i litteraturen och med hänsyn till en sannolik verkningsmekanism, betraktar PRAC ett orsakssamband mellan klaritromycin och en markant ökning av transaminaser med lomitapid som åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC kom till slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller klaritromycin ska ändras i enlighet därmed.

Med hänsyn till tillgängliga data om en ökad risk för QT-förlängning hos patienter med hypomagnesemi i litteraturen och med hänsyn till en sannolik verkningsmekanism, betraktar PRAC ett orsakssamband mellan klaritromycin och en ökad risk för QT-förlängning hos patienter med hypomagnesemi som åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC kom till slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller klaritromycin ska ändras i enlighet därmed.

Med hänsyn till tillgängliga data om missbildningar, missfall och exponering genom bröstmjolk från litteraturen anser PRAC att informationen om risken för missfall och missbildningar och exponering genom bröstmjolk bör tillhandahållas. PRAC kom till slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller klaritromycin ska ändras i enlighet därmed.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för klaritromycin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller klaritromycin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller klaritromycin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~)

### Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Orala antikoagulantia

**Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras samtidigt med direktverkande orala antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban och apixaban, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.5).**

- Avsnitt 4.5

Följande interaktion ska läggas till:

Effekt av klaritromycin på andra läkemedel

Orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, **rivaroxaban, apixaban**)

### **Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)**

**Det direktverkande orala antikoagulantia läkemedlet dabigatran är ett substrat för effluxtransportproteinet P-gp. Rivaroxaban och apixaban metaboliseras av CYP3A4 och är även substrat för P-gp. Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras samtidigt med dessa läkemedel, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.4).**

### Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar X

Andra läkemedel och X

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

.....

Warfarin **eller någon annan antikoagulant, t.ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban** (förtunnar blodet)

### Produktresumé

- Avsnitt 4.3

Följande kontraindikation ska läggas till:

**Samtidig administrering av klaritromycin och lomitapid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).**

- Avsnitt 4.5

Följande interaktion ska läggas till:

**Samtidig administrering av klaritromycin och lomitapid är kontraindicerat på grund av en möjlig markant ökning av transaminaser (se avsnitt 4.3).**

### **Bipacksedel**

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar X

Ta inte X:

.....

**om du tar något läkemedel som innehåller lomitapid**

### **Produktresumé**

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska ändras/läggas till enligt följande:

Klaritromycin ska inte ges till patienter med elektrolytrubbningar ~~hypokalemi~~ (**hypokalemi eller hypomagnesemi, på grund av** risken för **att QT-intervalltiden** förlängs).

- Avsnitt 4.4

Kardiovaskulära händelser

Följande varning ska tas bort:

~~Patienter med hypomagnesemi~~

### **Bipacksedel**

- 2. Vad du behöver veta innan du tar X

Ta inte X:

.....

- om du har onormalt låga halter av kalium **eller magnesium** i blodet (hypokalemi **eller hypomagnesemi**)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar X:

.....

~~—om du har onormalt låga halter av magnesium i blodet (hypomagnesemi)~~

### **Produktresumé**

- Avsnitt 4.6

Text ska ändras/läggas till enligt följande:

Graviditet

Säkerheten för klaritromycin under graviditet har inte fastställts.

Baserat på olika resultat från **djur**studier på möss, råttor, kaniner och apor **och erfarenhet från**

**människa** kan risken för biverkningar på embryofetal utveckling inte uteslutas. **Några observationsstudier som utvärderat exponering för klaritromycin under graviditetens första och**

**andra trimester har rapporterat en ökad risk för missfall jämfört med ingen antibiotikaanvändning eller användning av annan antibiotika under samma period. De tillgängliga epidemiologiska studierna på risken för allvarliga medfödda missbildningar vid användning av makrolider inklusive klaritromycin under graviditeten ger motstridiga resultat.**  
Därför rekommenderas inte användning under graviditet utan en noggrann bedömning av nytta och risker.

Amning

...

Klaritromycin utsöndras i bröstmjolk **i små mängder.** **Ett helammat spädbarn får uppskattningsvis cirka 1,7 % av moderns viktjusterade dos av klaritromycin.**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	24/01/2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	25/03/2021