

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) klarithromycinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o zvýšeném riziku krvácení souvisejícím s přímo působícími perorálními antikoagulancii (DOAC) a vzhledem k přesvědčivému mechanismu působení se výbor PRAC domnívá, že kauzální souvislost mezi klarithromycinem a zvýšeným rizikem krvácení při současném podávání s přímo působícími perorálními antikoagulancii je přinejmenším možná. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klarithromycin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o interakci s lomitapidem a vzhledem k přesvědčivému mechanismu působení se výbor PRAC domnívá, že kauzální souvislost mezi klarithromycinem a výrazně zvýšenými hladinami aminotransferáz při současném podávání s lomitapidem je přinejmenším možná. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klarithromycin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o zvýšeném riziku prodloužení intervalu QT u pacientů s hypomagnesemií a vzhledem k přesvědčivému mechanismu působení se výbor PRAC domnívá, že kauzální vztah mezi klarithromycinem a zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QT u pacientů s hypomagnesemií je přinejmenším možný. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klarithromycin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Vzhledem k dostupným údajům o malformacích, spontánních potratech a expozici prostřednictvím mateřského mléka z literatury se výbor PRAC domnívá, že je třeba tyto informace poskytnout. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klarithromycin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se klarithromycinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího klarithromycin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem klarithromycinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)**

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Je třeba přidat následující varování:

Perorální antikoagulancia

**Při současném podávání klarithromycinu a přímo působících perorálních antikoagulancií, jako jsou dabigatran, rivaroxaban a apixaban, je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.5) zapotřebí zvýšená opatrnost.**

- Bod 4.5

Je třeba přidat následující interakci:

Účinky klarithromycinu na jiné léčivé přípravky

Perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban)

#### **Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC)**

**Přímo působící perorální antikoagulancium dabigatran je substrát efluxního transportéru P-gp. Rivaroxaban a apixaban jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a také jsou substráty P-gp. Při současném podávání klarithromycinu a těchto látek je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.4) zapotřebí zvýšená opatrnost.**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat><používat>

Další léčivé přípravky a X

Informujte lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

.....

Warfarin **nebo jakákoli jiná antikoagulancia, např. dabigatran, rivaroxaban, apixaban**  
(používané k ředění krve)

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.3

Je třeba přidat následující kontraindikaci:

**Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).**

- Bod 4.5

Je třeba přidat následující interakci:

**Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno kvůli možnému výraznému zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.3).**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat><používat>  
<Neužívejte ><nepoužívejte>přípravek X:

.....

**jestliže užíváte lék obsahující lomitapid**

## Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Je třeba upravit/přidat následující kontraindikaci:

Klarithromycin se nemá podávat pacientům s **poruchami elektrolytové rovnováhy hypokalemie (hypokalemie nebo hypomagnesemie, kvůli riziku prodloužení doby intervalu QT)**.

- Bod 4.4

Kardiovaskulární příhody

Je třeba vyjmout následující varování:

~~Pacienti s hypomagnezemií;~~

## Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat><používat>
- 

<Neužívejte><Nepoužívejte> přípravek X:

.....

-jestliže máte abnormálně nízkou hladinu draslíku **nebo hořčíku** v krvi (hypokalemie **nebo hypomagnesemie**)

Upozornění a opatření

Před <užitím><použitím> přípravku X se poradte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

.....

~~-jestliže máte abnormálně nízkou hladinu hořčíku v krvi (hypomagnezemie)~~

## Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Je třeba upravit/přidat následující text:

Těhotenství

Bezpečnost <užívání><používání> klarithromycinu během těhotenství nebyla stanovena.

Na základě rozdílných výsledků ze studií na zvířatech u myši, krys, králíků a opice zkušností u člověka nelze vyloučit možnost nežádoucích účinků na embryofetální vývoj. Některé observační studie hodnotící expozici klarithromycinu během prvního a druhého trimestru uvádějí zvýšené riziko spontánního potratu ve srovnání se situací, kdy ve stejném období nebyla podávána žádná antibiotika nebo byla podávána jiná antibiotika. Dostupné epidemiologické údaje o riziku závažných vrozených vad po podávání makrolidů včetně klarithromycinu během těhotenství poskytují protichůdné výsledky.

Proto se nedoporučuje <užívání><používání> během těhotenství bez pečlivého zvážení přínosů oproti riziku.

Kojení

...

Klarithromycin se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Odhaduje se, že dítě, které je výhradně kojeno, dostane přibližně 1,7 % mateřské dávky klarithromycinu (v přepočtu na kg tělesné hmotnosti).

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	24. ledna 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	25. března 2021