

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet klaritromütsiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tuginedes teaduskirjanduses avaldatud andmetele klorokviini/hüdroksüklorokviini ja makroliid-asitromütsiini samaaegsele kasutamisele järgnenud südame rütmihäirete ja tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekke riski suurenemise kohta (Lane *et al*, 2020) ning võttes arvesse toimetehhanismist tulenevat usutavust, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost klaritromütsiini, kui seda võtta samaaegselt hüdroksüklorokviini või selle lähteaine klorokviiniga, ning südame rütmihäirete ja tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekke riski suurenemise vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks.

Tuginedes teaduskirjanduses avaldatud andmetele farmakokineetilise koostoime kohta edoksabaaniga ning võttes arvesse toimetehhanismist tulenevat usutavust, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost klaritromütsiini, kui seda võtta samaaegselt otsese toimega suukaudse antikoagulandi edoksabaaniga, ja veritsusriski suurenemise vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks.

Tuginedes olemasolevatele andmetele koostoime kohta ivabradiiniga, mis põhineb toimetehhanismist tuleneval usutavusel, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost klaritromütsiini ja ivabradiini koostoime tekke vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks.

Tuginedes teaduskirjanduses avaldatud andmetele koostoime kohta süsteemsete ja sissehingatavate kortikosteroididega ning võttes arvesse toimetehhanismist tulenevat usutavust, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost klaritromütsiini ja kortikosteroidide süsteemse saadavuse suurenemise vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et klaritromütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi põhjendustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Klaritromütsiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusele, et klaritromütsiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm soovib müügilubade tingimusi muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3 Vastunäidustused

Vastunäidustusi tuleb täiendada järgmiselt.

[...]

Samaaegne manustamine tikagrelori, ivabradiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud.

- Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatusi tuleb täiendada järgmiselt.

Suukaudsed antikoagulandid

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega, nagu dabigatraan, rivaroksabaan, ja apiksabaan ja edoksabaan, tuleb rakendada ettevaatust, eriti suurenenud veritsusriskiga patsientide puhul (vt lõik 4.5).

- Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tuleb lisada järgmine koostoime.

Hüdroksüklorokviin ja klorokviin. Patsientidel, kes saavad neid ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, tuleb klaritromütsiini kasutada ettevaatusega, kuna see võib põhjustada südame rütmihäireid ja tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid.

Koostoimeid tuleb uuendada/lisada järgmiselt.

Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid

Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid dabigatraan ja edoksabaan on väljavoolu transporteri P-gp substraadid. Rivaroksabaan ja apiksabaan metaboliseeritakse ensüüm CYP3A4 vahendusel ning nad on samuti P-gp substraadid. Klaritromütsiini manustamisel koos nende toimeainetega, eriti suurenenud veritsusriskiga patsientidele, tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

[...]

Samuti on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud koos tungaltera alkaloidide, suukaudse midasolaami, peamiselt CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG CoA reduktaasi inhibiitorite (nt lovastatiin ja simvastatiin), kolhitsiini, tikagrelori, ivabradiini ja ranolasiiniga (vt lõik 4.3).

[...]

Kortikosteroidid

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeritavate süsteemsete ja sissehingatavate kortikosteroididega tuleb kortikosteroidide võimaliku süsteemse saadavuse suurenemise tõttu rakendada ettevaatust. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida süsteemse kortikosteroidi kõrvaltoimete tekke suhtes.

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetuse] võtmist

X'i ei tohi võtta

[...]

- kui te võtate tikagreloori, **ivabradiini** või ranolasiini (stenokardia korral või südameinfarkti või insuldi tekke riski vähendamiseks);

[...]

Muud ravimid ja <X>

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

[...]

varfariin või muud antikoagulandid, nagu dabigatraan, rivaroksabaan, apiksabaan, **edoksabaan** (vere vedeldajad).

[...]

See on oluline ka juhul, kui võtate järgmisi ravimeid:

- **hüdroksüklorokviin ja klorokviin (kasutatakse nt reumatoidartriidi raviks ning malaaria raviks ja ennetuseks). Nende ravimite võtmine samal ajal klaritromütsiiniga võib suurendada südame rütmihäirete ja teiste tõsiste südant mõjutavate kõrvaltoimete tekke riski;**

[...]

- **kortikosteroidid, nii suukaudsed, süstitavad kui ka sissehingatavad (kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks, mis on vajalik mitmete erinevate haiguste raviks)**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek detsembris 2023
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	01.02.2024
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	12.03.2024