

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet klaritromütsiini perioodilise ohutusaruande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades olemasolevaid kirjandusandmeid, mis kirjeldavad otsese toimega suukaudsete antikoagulantide (OSAK) kasutamisega seotud suurenenud verejooksuriski, ja arvestades võimalikku toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslikku seost klaritromütsiini ja otsese toimega suukaudsete antikoagulantide kasutamisega seotud suurenenud verejooksuriski vahel võib pidada vähemalt põhjendatult võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et klaritromütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha vastavad muudatused.

Arvestades olemasolevaid kirjandusandmeid koostoimete kohta samaaegsel manustamisel lomitapiidiga, ja arvestades võimalikku toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslikku seost klaritromütsiini ja oluliselt suurenenud transaminaaside aktiivsuse vahel kasutamisel kombinatsioonis lomitapiidiga võib pidada vähemalt põhjendatult võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et klaritromütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha vastavad muudatused.

Arvestades olemasolevaid kirjandusandmeid QT intervalli pikenemise suurenenud riski kohta hüpomagneseemiaga patsientidel, ja arvestades võimalikku toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslikku seost klaritromütsiini ja QT intervalli pikenemise suurenenud riski vahel hüpomagneseemiaga patsientidel võib pidada vähemalt põhjendatult võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et klaritromütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha vastavad muudatused.

Arvestades olemasolevaid kirjandusandmeid väärarengute, raseduse katkemise ja ekspositsiooni kohta rinnapiima kaudu leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tuleb esitada teave riskide kohta raseduse katkemiseks, väärarenguteks ja ekspositsiooniks rinnapiima kaudu. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et klaritromütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

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

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele klaritromütsiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

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 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

Suukaudsed antikoagulandid

Klaritromütsiini manustamisel koos otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega, nagu dabigatraan, rivaroksabaan või apiksabaan, tuleb rakendada ettevaatust, eriti suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.5).

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine koostoime.

Klaritromütsiini toime teistele ravimpreparaatidele

Suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan)

Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (OSAK-id)

OSAK dabigatraan on väljavoolu transportija P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Rivaroksabaan ja apiksabaan metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel ning need on samuti P-gp substraadid. Klaritromütsiini manustamisel kombinatsioonis nende ravimitega tuleb rakendada ettevaatust, eriti suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

- Lõik 2 Mida on vaja teada enne X'i võtmist

Muud ravimid ja X

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

.....

Varfariin või mõni muu antikoagulant, nt dabigatraan, rivaroksabaan, apiksabaan (kasutatakse vere vedeldamiseks)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

Lisada tuleb järgmine vastunäidustus.

Klaritromütsiini ja lomitapiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine koostoime.

Klaritromütsiini ja lomitapiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud transaminaaside aktiivsuse olulise suurenemise võimaluse tõttu (vt lõik 4.3).

Pakendi infoleht

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne X'i võtmist

X'i ei tohi võtta

.....

Kui te kasutate lomitapiidi sisaldavat ravimit

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

Muuta/lisada tuleb järgmine vastunäidustus.

Klaritromütsiini ei tohi anda ~~hüpokaleemiaga~~ patsientidele, kellel on **elektrolüütide tasakaalu häired** (**hüpokaleemia või hüpomagneeseemia** – riski **tõttu** pikenenud QT-intervalli tekkeks).

- Lõik 4.4

Kardiovaskulaarsed sündmused

Eemaldada tuleb järgmine hoiatus.

~~Hüpomagneeseemiaga patsientidel;~~

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne X võtmist

Ärge võtke X'i:

.....

- Kui teie vere kaaliumi- **või magneesiumisisaldus** on ebanormaalselt madal (hüpokaleemia **või hüpomagneeseemia**)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne X'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

.....

~~--Kui teil on ebanormaalselt madal magneesiumi tase veres (hüpomagneeseemia)~~

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.6

Teksti tuleb muuta/lisada järgmiselt.

Rasedus

Klaritromütsiini kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Hiirtel, rottidel, küülikutel ja ahvidel läbi viidud Loomkatsete ja kliinilise kogemuse käigus saadud tulemuste põhjal ei saa välistada kõrvaltoimete võimalust embrüo/loote arengule. Mõned vaatlusuuringud, milles hinnati klaritromütsiini ekspositsiooni raseduse esimesel ja teisel trimestril, näitasid suurenenud raseduse katkemise riski võrreldes antibiootikumide mittekasutamisega või teiste antibiootikumide kasutamisega samal ajavahemikul. Saadaolevad epidemioloogilised uuringud, milles vaadeldi suurte kaasasündinud väärarengute riski makroliidide, sh klaritromütsiini kasutamisel raseduse ajal, annavad vastuolulisi tulemusi.

Seetõttu ei ole ravimit soovitatav kasutada raseduse ajal ilma hoolika kasu-riski suhte kaalumiset.

Imetamine

...

Klaritromütsiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Hinnanguliselt satuks ainult rinnapiimatoidul oleva imiku organismi ligikaudu 1,7% emale kehakaalu järgi määratud klaritromütsiini annusest.

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 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	24. jaanuar 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	25. märts 2021