

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt klaritromysiiniä koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun tarkastellaan Lanen tutkimusryhmineen (2020) julkaisemasta kirjallisuuskatsauksesta saatavilla olevia tietoja siitä, että klorokiinin/hydroksiklorokiinin ja atsitromysiini-makrolidiantibiootin samanaikainen käyttö suurentaa sydämen rytmihäiriöiden ja vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä, ja todennäköistä vaikutusmekanismia, PRAC pitää vähintäänkin kohtalaisen mahdollisena, että klaritromysiinin ja sydämen rytmihäiriöiden ja vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien suurentuneen riskin välillä on syy-yhteys käytettäessä hydroksiklorokiinia tai sen kantayhdistettä, klorokiinia, samanaikaisesti.

Kun tarkastellaan saatavilla olevia kirjallisuustietoja edoksabaanin farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta ja todennäköistä vaikutusmekanismia, PRAC pitää vähintäänkin kohtalaisen mahdollisena, että klaritromysiinin ja suurentuneen verenvuotoriskin välillä on syy-yhteys käytettäessä samanaikaisesti suun kautta otettavaa suoraa antikoagulanttia edoksabaania.

Kun tarkastellaan saatavilla olevia tietoja ivabradiinin yhteisvaikutuksesta todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, PRAC pitää vähintäänkin kohtalaisen mahdollisena, että klaritromysiinin ja ivabradiinin yhteisvaikutuksen välillä on syy-yhteys.

Kun tarkastellaan saatavilla olevia kirjallisuustietoja systeemisten tai inhaloitavien kortikosteroidien yhteisvaikutuksesta ja todennäköistä vaikutusmekanismia, PRAC pitää vähintäänkin kohtalaisen mahdollisena, että klaritromysiinin ja kortikosteroidien systeemisen altistuksen suurenemisen välillä on syy-yhteys.

PRAC:n johtopäätös oli, että klaritromysiiniä sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava edellä esitetysti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on PRAC:n suositukset arvioituaan yhtä mieltä PRAC:n tekemien kokonaispäätelmien ja suosituserusteiden kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Klaritromysiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että klaritromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee, että lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aihetta on muutettava seuraavasti:

[...]

Samanaikainen anto tikagrelorin, ivabradiinin tai ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista.

- 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitusta on muutettava seuraavasti:

Suun kautta otettava antikoagulantit

Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavien suorien antikoagulanttien (kuten dabigatraanin, rivaroksabaanin, ~~ja~~ apiksabaanin ja edoksabaanin) kanssa, erityisesti jos potilaalla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.5).

- Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraava yhteisvaikutus on lisättävä:

Hydroksiklorokiini ja klorokiini: Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin käytössä potilaille, jotka saavat näitä QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkkeitä, sillä käytöstä voi aiheutua sydämen rytmihäiriöitä ja vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia.

Yhteisvaikutuksia on päivitettävä/lisättävä seuraavasti:

Suun kautta otettavat suorat antikoagulantit (DOAC)

DOAC-~~lääkkeet~~ dabigatraani ja edoksabaani ~~ovat~~ ~~on~~ effluksi-kuljettajaproteiini P-gp:n substraatteja. Rivaroksabaani ja apiksabaani metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja ovat myös P-gp:n substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti näiden aineiden kanssa, erityisesti jos potilaalla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

[...]

Klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista myös torajyväalkaloidien, suun kautta otettavan midatsolaamin, pääasiassa CYP3A4:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. lovastatiinin ja simvastatiinin), kolkisiinin, tikagrelorin, ivabradiinin ja ranolatsiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

[...]

Kortikosteroidit

Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinin kanssa käytetään samaan aikaan ensisijaisesti CYP3A:n kautta metaboloituvia systeemisiiä ja inhaloitavia kortikosteroideja, koska kortikosteroidien systeeminen altistus voi suurentua. Mahdollisessa samanaikaisessa käytössä potilasta on seurattava tarkoin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta.

Pakkausseloste

Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmisteen nimi]

Älä ota X:ää

[...]

- jos otat samaan aikaan seuraavia lääkkeitä: tikagrelori, **ivabradiini** tai ranolatsiini (rasitusrintakipuun tai sydänkohtauksen tai aivohalvauksen riskin pienentämiseksi)

[...]

Muut lääkevalmisteet ja <X>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

[...]

Varfariini tai jokin muu antikoagulantti, esim. dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani, **edoksabaani** (käytetään veren ohentamiseen).

[...]

Sinun on tärkeää kertoa myös, jos otat seuraavia lääkkeitä:

- **hydroksiklorokiini tai klorokiini (käytetään sairauksien, mm. nivelreuman, hoitoon sekä malarian hoitoon tai estoon). Näiden lääkkeiden ottaminen samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa saattaa suurentaa sydämen rytmihäiriöiden ja muiden sydämeen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskiä**

[...]

- **kortikosteroidit suun kautta, pistoksena tai inhaloituna (käytetään apuna elimistön immuunijärjestelmän vaimentamisessa – tästä on hyötyä monenlaisten sairauksien hoidossa)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Joulukuu 2023 CMDh:n kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	1.2.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	12.3.2024