

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:

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavissa olevat tiedot suun kautta otettaviin suoravaikutteisiin antikoagulantteihin liittyvästä suurentuneesta verenvuotoriskistä ja huomioiden todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC pitää klaritromysiinin ja suun kautta otettaviin suoravaikutteisiin antikoagulantteihin liittyvän suurentuneen verenvuotoriskin välistä suysuhdetta vähintäänkin kohtuullisena mahdollisuutena. PRAC päätti, että klaritromysiiniä sisältävien tuotteiden valmistetietoja täytyy muuttaa vastaavasti.

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavissa olevat tiedot yhteisvaikutuksesta lomitapidin kanssa ja huomioiden todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC pitää klaritromysiinin ja lomitapidia käytettäessä huomattavasti kohonneiden transaminaasien välistä suysuhdetta vähintäänkin kohtuullisena mahdollisuutena. PRAC päätti, että klaritromysiiniä sisältävien tuotteiden valmistetietoja täytyy muuttaa vastaavasti.

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavissa olevat tiedot hypomagnesemiaa sairastavien potilaiden suurentuneesta QT-ajan pidentymisen riskistä ja huomioiden todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC pitää klaritromysiinin ja hypomagnesemiaa sairastavien potilaiden suurentuneen QT-ajan pidentymisen riskin välistä suysuhdetta vähintäänkin kohtuullisena mahdollisuutena. PRAC päätti, että klaritromysiiniä sisältävien tuotteiden valmistetietoja täytyy muuttaa vastaavasti.

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavissa olevat tiedot epämuodostumista, keskenmenosta ja altistumisesta rintamaidon välityksellä, PRAC pitää tarpeellisena antaa tiedot keskenmeno- ja epämuodostumariskeistä sekä altistumisesta rintamaidon välityksellä. PRAC päätti, että klaritromysiiniä sisältävien tuotteiden valmistetietoja täytyy muuttaa vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien 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:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin klaritromysiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Lisätään seuraava varoitus:

Suun kautta otettavat veren hyytymistä estävät lääkkeet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa klaritromysiiniä yhdessä suun kautta otettavien suoravaikutteisten antikoagulanttien, kuten dabigatraanin, rivaroksabaanin ja apiksabaanin, kanssa erityisesti potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.5).

- Kohta 4.5

Lisätään seuraava yhteisvaikutus:

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Suun kautta otettavat veren hyytymistä estävät lääkkeet (esimerkiksi varfariini, **rivaroksabaani ja apiksabaani**)

Suun kautta otettavat suoravaikutteiset antikoagulantit (DOAC)

Dabigatraani on suun kautta otettava suoravaikutteinen antikoagulantti (DOAC) ja effluxtransportterin P-glykoproteiinin substraatti. Rivaroksabaani ja apiksabaani metaboloituvat CYP3A4-välitteisesti ja ovat myös P-glykoproteiinin substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa klaritromysiiniä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa erityisesti potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X-valmistetta

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

.....

Varfariini **tai mikä tahansa muu veren hyytymistä estävä lääke, kuten dabigatraani, rivaroksabaani tai apiksabaani** (verenohennuslääkkeitä)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

Lisätään seuraava vasta-aihe:

Klaritromysiinin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

- Kohta 4.5

Lisätään seuraava yhteisvaikutus:

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lomitapidin kanssa on vasta-aiheista, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa huomattavasti kohonneita transaminaasipitoisuuksia (ks. kohta 4.3)

Pakkausseloste

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X-valmistetta

Älä ota X-valmistetta

.....

jos käytät lomitapidia sisältävää lääkettä

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

Muokataan vasta-aihetta seuraavasti / lisätään seuraava vasta-aihe:

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on **elektrolyyttitasapainon häiriöitä** hypokaleemisille potilaille (**hypokalemia tai hypomagnesemia, sillä** riskinä on QT-**aikavälin** pidentyminen riski QT-ajan pidentymiselle).

- Kohta 4.4

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Seuraava varoitus poistetaan:

~~potilaalla on hypomagnesemia~~

Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X

Älä ota X-valmistetta

.....

- jos sinulla on epänormaalin matala veren kaliumarvo **tai magnesiumarvo** (hypokalemia **tai hypomagnesemia**)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat X-valmistetta

.....

~~–jos sinulla on epänormaalin matala veren magnesiumarvo (hypomagnesemia)~~

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.6

Muokataan tekstiä seuraavasti / lisätään seuraava teksti:

Raskaus

Klaritromysiinin turvallisuutta raskauden aikana käytettynä ei ole varmistettu. Perustuen erilaisiin **eläinkokeista** saatuihin tuloksiin ~~Eilaisiin hiirellä, rotalla, kaniinilla ja apinalla saatuihin tuloksiin~~ perustuen **ja ihmisten kokemuksiin** alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. **Eräissä havainnoivissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin sikiön altistumista klaritromysiinille raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, todettiin keskenmenoriskin kasvua verrattuna antibioottien käyttämättömyyteen tai muiden antibioottien käyttöön vastaavalla ajanjaksolla. Saatavissa olevissa epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu vaikeiden synnynnäisten epämuodostumien riskiä käytettäessä raskauden aikana makrolideja, kuten klaritromysiiniä, on saatu ristiriitaisia tuloksia.**

Käyttöä raskauden aikana ei suositella ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskejä vasten.

Imetys

...

Klaritromysiini erittyy ihmisen rintamaitoon **vähäisessä määrin. Yksinomaan rintamaitoa saavan lapsen on arvioitu saavan noin 1,7 % äidin painoon suhteutetusta klaritromysiiniannoksesta.**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous joulukuu 2020
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	24.1.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	25.3.2021