

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a klaritromicinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A klorokin/hidroxiklorokin és az azitromicin makrolid antibiotikum egyidejű alkalmazását követően a szívritmuszavarok és súlyos cardiovascularis mellékhatások fokozott kockázatáról szóló, Lane és munkatársai (2020) szakirodalmi publikációjából származó rendelkezésre álló adatok, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy a klaritromicin alkalmazása és a szívritmuszavar és a súlyos cardiovascularis mellékhatások kockázatának a hidroxiklorokin vagy annak alapvegyülete, a klorokin egyidejű alkalmazása során jelentkező növekedése közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség.

Az edoxabánnal való farmakokinetikai kölcsönhatásra vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatok és a valószínűsíthető hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy a klaritromicin alkalmazása és a direkt orális antikoaguláns edoxabán egyidejű alkalmazása során jelentkező fokozott vérzésveszély közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség.

Az ivabradinnal való kölcsönhatásról rendelkezésre álló adatok és a valószínűsíthető hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy a klaritromicin alkalmazása és az ivabradinnal való kölcsönhatás közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség.

A szisztémás vagy inhalációs kortikoszteroidokkal való kölcsönhatásra vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatok és a valószínűsíthető hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy a klaritromicin alkalmazása és a kortikoszteroidok fokozott szisztémás expozíciója közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klaritromicint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlását áttekintve a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A klaritromicinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a klaritromicin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont Ellenjavallatok

Az ellenjavallatokat az alábbiak szerint kell módosítani:

[...]

A klaritromicin és tikagrelor, ivabradin vagy ranolazin egyidejű alkalmazása ellenjavallt.

- 4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A figyelmeztetéseket az alábbiak szerint kell kiegészíteni:

Orális antikoagulánsok

Óvatosság szükséges, ha a klaritromicint együtt adják direkt orális antikoagulánsokkal, pl. dabigatránnal, rivaroxabánnal, és apixabánnal vagy edoxabánnal, különösen jelentős vérzési kockázatú betegeknél (lásd 4.5 pont).

- 4.5 pont Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ezt a pontot a következő interakcióval kell kiegészíteni:

Hidroxiklorokin, klorokin: ezen – ismerten QT-szakasz-megnyúlást okozó – hatóanyagok bármelyikével kezelt betegeknél a klaritromicint kellő körültekintéssel kell alkalmazni, mert fennáll a szívritmuszavar és a súlyos cardiovascularis mellékhatások kialakulásának lehetősége.

A kölcsönhatásokat az alábbiak szerint kell frissíteni/kiegészíteni:

Direkt orális antikoagulánsok (DOAC)

A dabigatrán és az edoxabán nevű DOAC a P-gp efflux transzporter szubsztátja. A rivaroxabán és az apixabán a CYP3A4 enzimén keresztül metabolizálódik, és szintén szubsztátjai a P-gp transzporternek. A klaritromicin ezekkel a szerekkel történő együttes adása óvatosságot igényel, különösen olyan betegeknél, akiknél fokozott a vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

[...]

A klaritromicin együttes alkalmazása szintén ellenjavallt ergot-alkaloidokkal, orális midazolámmal, az elsősorban CYP3A4 által metabolizált HMG CoA-reduktáz-inhibitorokkal (pl. lovasztatin, szimvasztatin), kolchicinnel, tikagrelorral, ivabradinnal és ranolazinnal (lásd 4.3 pont).

[...]

Kortikoszteroidok

Kellő körültekintéssel kell eljárni a klaritromicin és az – elsősorban a CYP3A enzimek által metabolizált – szisztémás vagy inhalációs kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása esetén, mert ez a kortikoszteroidok fokozott szisztémás expozícióját okozhatja. Egyidejű alkalmazás esetén a szisztémás kortikoszteroidok nemkívánatos hatásainak szoros monitorozása szükséges.

Betegtájékoztató

2. pont. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Ne szedje a(z) [gyógyszer neve]-t:

[...]

- ha tikagrelor-, **ivabradin-** vagy ranolazin-tartalmú készítményt szed (angina kezelésére, illetve a szívroham vagy az agyi érkatasztrófa [sztrók] kockázatának csökkentésére)

[...]

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek közül valamelyiket szedi:

[...]

Warfarin vagy bármilyen más véralvadásgátló, például dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, **edoxabán**.

[...]

Ez akkor is fontos, ha Ön az alábbi gyógyszereket szedi:

- **hidroxiklorokin vagy klorokin (a reumatoid artritisz és más betegségek kezelésére, illetve a malária kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzák). Ezek egyidejű szedése klaritromicinnel fokozhatja a szívritmuszavar és más szívet érintő, súlyos mellékhatások előfordulását.**

[...]

- **szájon át, injekció formájában vagy belégzéssel adagolt kortikoszteroidok (a szervezet immunrendszerének gyengítésére alkalmazzák, ami többféle betegség kezelésében hasznos);**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. decemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024.02.01
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2024.03.12