

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for rifampicin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Interaktion med lægemidler, der i høj grad påvirkes af dets potentiale til at inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer og transportører såsom lurasidon og sofosbuvir samt antiretrovirale lægemidler som cabotegravir, fostemsavir og lenacapavir.

I lyset af de tilgængelige data vedrørende en farmakokinetisk interaktion mellem rifampicin og:

- et antiviralt middel til behandling af HCV-infektioner (sofosbuvir)
- antiretrovirale lægemidler (cabotegravir, fostemsavir og lenacapavir)
- lurasidon

der medfører et betydeligt fald i plasmakoncentrationerne af lægemidler, der interagerer med rifampicin, hvilket sandsynligvis vil medføre tab af deres terapeutiske virkning, har PRAC konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder rifampicin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Paradoksal lægemiddelreaktion

I lyset af de foreliggende data om paradoksalt lægemiddelreaktion med rifampicin fra spontane rapporter og den videnskabelige litteratur mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem rifampicin og paradoksalt lægemiddelreaktion i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder rifampicin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og tilslutter sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for rifampicin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder rifampicin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

1. Interaktion med lægemidler, der i høj grad påvirkes af dets potentiale til at inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer og transportører såsom lurasidon og sofosbuvir samt antiretrovirale lægemidler som cabotegravir, fostemsavir og lenacapavir.

Hvis en lignende eller strengere ordlyd allerede er medtaget i produktresuméet og indlægssedlen, bør den nuværende ordlyd bibeholdes.

Produktresumé

Pkt. 4.3

Følgende kontraindikation bør tilføjes:

Rifampicin er kontraindiceret med lægemidler, der i høj grad påvirkes af dets potentiale til at inducere stof-metaboliserende enzymer og transportører såsom lurasidon og sofosbuvir samt antiretrovirale lægemidler som cabotegravir, fostemsavir og lenacapavir (se pkt. 4.5).

Pkt. 4.5

Følgende interaktion bør tilføjes:

Rifampicin er kontraindiceret med lægemidler, der i høj grad påvirkes af dets potentiale til at inducere stof-metaboliserende enzymer og transportører såsom lurasidon og sofosbuvir samt antiretrovirale lægemidler som cabotegravir, fostemsavir og lenacapavir. Der observeres et betydeligt fald i plasmakoncentrationerne af disse stoffer på grund af rifampicins kraftige induktion af CYP3A4, P-gp og UGT1A1, som sandsynligvis vil medføre tab af deres terapeutiske virkning.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage rifampicin

Tag ikke rifampicin

Hvis du aktuelt tager et eller flere af følgende lægemidler:

- o **sofosbuvir (antiviralt lægemiddel til behandling af hepatitis C-virusinfektioner)**
- o **cabotegravir, fostemsavir og lenacapavir (hiv-lægemidler)**
- o **lurasidon**

da rifampicin kan nedsætte blodets indhold af flere lægemidler, herunder de ovennævnte.

2. Paradoksal lægemiddelreaktion

Hvis en lignende eller strengere ordlyd allerede er medtaget i produktresuméet og indlægssedlen, bør den nuværende ordlyd bibeholdes.

Produktresumé

Pkt. 4.4

Nedenstående advarsel bør tilføjes:

Paradoksal lægemiddelreaktion

Efter indledende bedring af tuberkulose ved behandling med TM kan symptomerne forværres igen. Hos berørte patienter er der påvist klinisk eller radiologisk forværring af eksisterende tuberkuloselæsioner eller udvikling af nye læsioner. Sådanne reaktioner er observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelse af tuberkulosebehandling. Kulturer er normalt negative, og sådanne reaktioner er normalt ikke tegn på behandlingssvigt.

Årsagen til denne paradoksale reaktion er stadig uklar, men en overdreven immunreaktion mistænkes at være en mulig årsag. Hvis der er mistanke om en paradoksal reaktion, bør symptomatisk behandling om nødvendigt påbegyndes for at undertrykke den overdrevne immunreaktion. Desuden anbefales det at fortsætte den planlagte kombinationsbehandling mod tuberkulose.

Patienter bør rådes til straks at søge lægehjælp, hvis deres symptomer forværres. De symptomer, der opstår, er normalt specifikke for det berørte væv. Mulige generelle symptomer omfatter hoste, feber, træthed, åndenød, hovedpine, appetitløshed, vægttab eller svaghed (se pkt. 4.8).

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet" med hyppigheden "almindelig":

Paradoksal lægemiddelreaktion (recidiv eller fremkomst af nye symptomer på tuberkulose, fysiske og radiologiske tegn hos en patient, der tidligere har udvist bedring med passende antituberkulosebehandling, kaldes en paradoksal reaktion, og den diagnosticeres efter at have udelukket patientens ringe overholdelse af behandling, lægemiddelresistens, bivirkninger af antituberkulosebehandling og sekundære bakterie- og svampeinfektioner).*

* Forekomst af paradoksal lægemiddelreaktion: Lavere frekvens er indberettet som 9,2 % (53/573) (data mellem oktober 2007 og marts 2010), og højere frekvens er indberettet som 25 % (19/76) (data mellem 2000 og 2010).

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage rifampicin

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, mens du tager dette lægemiddel

- **Hvis symptomerne på tuberkulose vender tilbage eller forværres (se pkt. 4. Bivirkninger)**

4. Bivirkninger

Almindelig: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- **Paradoksal lægemiddelreaktion: Symptomerne på tuberkulose kan vende tilbage, eller der kan opstå nye symptomer efter den første bedring under behandlingen. Paradoksale reaktioner er blevet indberettet så tidligt som 2 uger og så sent som 18 måneder efter påbegyndelse af antituberkulosebehandling. Paradoksale reaktioner er typisk forbundet med feber, hævede lymfeknuder (lymfadenitis), åndenød og hoste. Patienter med paradoksal lægemiddelreaktion kan også opleve hovedpine, appetitløshed og vægttab.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde november 2025
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	05. januar 2026
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	26. februar 2026