

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Rifampicin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die stark von seinem Potenzial zur Induktion von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern betroffen sind, wie z. B.: Lurasidon, Sofosbuvir, antiretrovirale Arzneimittel: Cabotegravir, Fostemsavir, Lenacapavir.

Angesichts der verfügbaren Daten zu einer pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen Rifampicin und:

- antiviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HCV-Infektionen – Sofosbuvir,
- antiretroviralen Arzneimitteln – Cabotegravir, Fostemsavir, Lenacapavir
- Lurasidon

die zu einer erheblichen Verringerung der Plasmakonzentrationen der mit Rifampicin in Wechselwirkung tretenden Arzneimittel führt, was wahrscheinlich den Verlust ihrer therapeutischen Wirkung zur Folge hat, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Rifampicin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Paradoxe Arzneimittelreaktion

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu der paradoxen Arzneimittelreaktion unter Therapie mit Rifampicin aus Spontanmeldungen und der wissenschaftlichen Literatur ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Rifampicin und der paradoxen Arzneimittelreaktion zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen Rifampicin-haltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Rifampicin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Rifampicin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- 1. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die stark von seinem Potenzial zur Induktion von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern betroffen sind, wie z. B.: Lurasidon, Sofosbuvir, antiretrovirale Arzneimittel: Cabotegravir, Fostemsavir, Lenacapavir.**

Wenn bereits ein ähnlicher oder strengerer Wortlaut in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage enthalten ist, sollte der derzeitige Wortlaut beibehalten werden.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.3

Eine Gegenanzeige sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Rifampicin ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die stark von seinem Potenzial zur Induktion von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern betroffen sind, wie z. B.: Lurasidon, Sofosbuvir, antiretrovirale Arzneimittel: Cabotegravir, Fostemsavir und Lenacapavir (siehe Abschnitt 4.5).

Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte hinzugefügt werden:

Rifampicin ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die stark von seinem Potenzial zur Induktion von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern betroffen sind, wie z. B.: Lurasidon, Sofosbuvir, antiretrovirale Arzneimittel: Cabotegravir, Fostemsavir und Lenacapavir. Eine signifikante Abnahme ihrer Plasmakonzentrationen wird aufgrund der starken Induktion von CYP 3A4, P-gp und UGT1A1 durch Rifampicin beobachtet, was wahrscheinlich zu einem Verlust ihrer therapeutischen Wirksamkeit führt.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von Rifampicin beachten?

Rifampicin darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,

wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel benutzen:

- o **Sofosbuvir – antivirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus**
- o **Cabotegravir, Fostemsavir, Lenacapavir – Arzneimittel gegen HIV**
- o **Lurasidon**

da Rifampicin die Konzentrationen mehrerer Arzneimittel, einschließlich der oben genannten, im Blut verringern kann.

2. Paradoxe Arzneimittelreaktion

Wenn bereits ein ähnlicher oder strengerer Wortlaut in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage enthalten ist, sollte der derzeitige Wortlaut beibehalten werden.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Paradoxe Arzneimittelreaktion

Nach anfänglicher Besserung der Tuberkulose unter Therapie mit Arzneimitteln zur Behandlung von Tuberkulose können sich die Symptome wieder verschlechtern. Bei den betroffenen Patienten wurde eine klinische oder radiologische Verschlechterung bestehender Tuberkuloseläsionen oder die Entwicklung neuer Läsionen festgestellt. Solche Reaktionen wurden innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der Tuberkulose-Therapie beobachtet. Die Kulturen sind in der Regel negativ, und solche Reaktionen deuten in der Regel nicht auf ein Therapieversagen hin.

Die Ursache für diese paradoxe Reaktion ist noch unklar, aber eine übermäßige Immunreaktion wird als mögliche Ursache vermutet. Bei Verdacht auf eine paradoxe Reaktion sollte gegebenenfalls eine symptomatische Therapie zur Unterdrückung der übermäßigen Immunreaktion eingeleitet werden. Darüber hinaus wird eine Fortsetzung der geplanten Kombinationstherapie gegen Tuberkulose empfohlen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, bei einer Verschlechterung ihrer Symptome unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Die auftretenden Symptome sind in der Regel spezifisch für die betroffenen Gewebe. Mögliche allgemeine Symptome sind unter anderem Husten, Fieber, Müdigkeit, Atemnot, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Schwäche (siehe Abschnitt 4.8).

Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „häufig“ hinzuzufügen:

Paradoxe Arzneimittelreaktion (Wiederauftreten von Symptomen oder Auftreten neuer Symptome der Tuberkulose, körperliche und radiologische Anzeichen bei einem Patienten, der zuvor eine Verbesserung mit einer angemessenen Anti-Tuberkulose-Behandlung gezeigt hatte, wird als paradoxe Reaktion bezeichnet, die diagnostiziert wird, nachdem eine mangelhafte Therapietreue des Patienten, eine Arzneimittelresistenz, Nebenwirkungen einer Therapie gegen Tuberkulose und sekundäre bakterielle/mykotische Infektionen ausgeschlossen wurden).*

*** Inzidenz paradoxer Arzneimittelreaktionen: Eine geringere Häufigkeit wurde mit 9,2 % (53/573) (Daten zwischen Oktober 2007 und März 2010) und eine höhere Häufigkeit mit 25 % (19/76) (Daten zwischen 2000 und 2010) angegeben.**

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von Rifampicin beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie während Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel unverzüglich Ihren Arzt,

- wenn Ihre Tuberkulosesymptome erneut auftreten oder sich verschlechtern (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?)**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- **Paradoxe Arzneimittelreaktion: Nach einer anfänglichen Besserung während der Behandlung können die Symptome der Tuberkulose erneut auftreten oder neue Symptome auftreten. Paradoxe Reaktionen wurden bereits 2 Wochen oder auch erst 18 Monate nach Beginn der Behandlung gegen Tuberkulose berichtet. Paradoxe**

Reaktionen gehen in der Regel mit Fieber, geschwollenen Lymphknoten (Lymphadenitis), Atemnot und Husten einher. Bei Patienten mit paradoxer Arzneimittelreaktion können auch Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust auftreten.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	05. Januar 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Februar 2026