

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Yhteisvaikutukset sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat erittäin herkkiä rifampisiinin lääkeaineita metaboloivia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja indusoivalle vaikutukselle. Tämä koskee esimerkiksi lurasidonia, sofosbuviriä sekä seuraavia antiretroviraalisia lääkkeitä: kabotegraviiri, fostemsaviiri ja lenakapaviiri.

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat tiedot rifampisiinin ja seuraavien lääkeaineiden välisestä farmakokineettisestä vuorovaikutuksesta:

- viruslääke HCV-infektioiden hoitoon – sofosbuviri,
- antiretroviraaliset lääkkeet – kabotegraviiri, fostemsaviiri, lenakapviiri
- lurasidoni,

ja se, että yhteisvaikutus rifampisiinia sisältävien lääkkeiden kanssa voi pienentää merkittävästi näiden lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa, mikä todennäköisesti johtaa niiden terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen, PRAC totesi, että rifampisiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Paradoksaalinen lääkereaktio

Spontaaneista ilmoituksista ja tieteellisestä kirjallisuudesta saatujen rifampisiinin yhteydessä ilmenneitä paradoksaalisia lääkereaktioita koskevien tietojen perusteella PRAC katsoo, että rifampisiinin ja paradoksaalisen lääkereaktion välinen syysuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että rifampisiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) arvioi PRAC:n suosituksen ja on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Rifampisiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että rifampisiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

1. Yhteisvaikutukset sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat erittäin herkkiä rifampisiinin lääkeaineita metaboloivia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja indusoivalle vaikutukselle. Tämä koskee esimerkiksi lurasidonia, sofosbuviriä sekä seuraavia antiretroviraalisia lääkkeitä: kabotegraviiri, fostemsaviiri ja lenakapaviiri.

Jos valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen sisältyy ennestään samankaltainen tai tiukempi sanamuoto, nykyinen sanamuoto on säilytettävä.

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.3

Lisätään seuraava vasta-aihe:

Rifampisiinin käyttö on vasta-aiheista sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat erittäin herkkiä rifampisiinin lääkeaineita metaboloivia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja indusoivalle vaikutukselle. Tämä koskee esimerkiksi lurasidonia, sofosbuviriä sekä seuraavia antiretroviraalisia lääkkeitä: kabotegraviiri, fostemsaviiri ja lenakapaviiri (ks. kohta 4.5).

Kohta 4.5

Lisätään seuraava yhteisvaikutus:

Rifampisiinin käyttö on vasta-aiheista sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat erittäin herkkiä rifampisiinin lääkeaineita metaboloivia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja indusoivalle vaikutukselle. Tämä koskee esimerkiksi lurasidonia, sofosbuviriä sekä seuraavia antiretroviraalisia lääkkeitä: kabotegraviiri, fostemsaviiri ja lenakapaviiri. Näiden lääkeaineiden pitoisuuden plasmassa on havaittu pienenevän merkittävästi, koska rifampisiini indusoi voimakkaasti CYP 3A4:ää, P-gp:tä ja UGT1A1:tä, mikä todennäköisesti heikentää terapeutista tehoa.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat rifampisiinia

Älä ota rifampisiinia

Jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä:

- o **sofosbuviri – viruslääke hepatiitti C -virusinfektion hoitoon**
- o **kabotegraviiri, fostemsaviiri, lenakapaviiri – HIV-läkkeitä**
- o **lurasidoni,**

sillä rifampisiini voi pienentää useiden lääkkeiden, myös edellä mainittujen lääkkeiden, pitoisuutta veressä.

2. Paradoksaalinen lääkereaktio

Jos valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen sisältyy ennestään samankaltainen tai tiukempi sanamuoto, nykyinen sanamuoto on säilytettävä.

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Lisätään seuraava varoitus:

Paradoksaalinen lääkereaktio

Tuberkuloosilääkehoidon aikana tuberkuloosin oireet voivat aluksi ensin helpottua ja sen jälkeen pahentua uudelleen. Potilailla on havaittu olemassa olevien tuberkuloottisten pesäkkeiden kliinistä tai radiologista pahenemista tai uusien pesäkkeiden kehittymistä. Tällaisia reaktioita on havaittu ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana tuberkuloosilääkityksen aloittamisesta. Bakteeriviljelyt ovat yleensä negatiivisia, eikä paradoksaalinen reaktio yleensä merkitse hoidon epäonnistumista.

Paradoksaalisen reaktion syy on toistaiseksi epäselvä, mutta mahdolliseksi syyksi epäillään liian voimakasta immuunireaktiota. Jos epäillään paradoksaalista reaktiota, on tarvittaessa aloitettava oireenmukainen hoito liian voimakkaan immuunireaktion estämiseksi. Lisäksi suositellaan suunnitellun tuberkuloosiyhdistelmähoiton jatkamista.

Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos oireet pahenevat. Oireet ovat yleensä spesifisiä kudoksille, joissa tuberkuloosia esiintyy. Mahdollisia yleisoireita ovat yskä, kuume, väsymys, hengenahdistus, päänsärky, ruokahaluttomuus, laihtuminen tai heikkous (ks. kohta 4.8).

Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokkaan ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat” lisätään seuraava haittavaikutus, jonka esiintyvyys on ”yleinen”:

Paradoksaalinen lääkereaktio (paradoksaaliseksi reaktioksi kutsutaan tuberkuloosin oireiden uusiutumista tai uusien tuberkuloosin oireiden, fyysisten ja radiologisten merkkien ilmaantumista potilaalle, jonka tila on aiemmin kohentunut asianmukaisella tuberkuloosilääkityksellä. Paradoksaalinen reaktio diagnosoidaan, kun on ensin poissuljettu potilaan huono hoitomyöntyvyys, lääkeresistenssi, tuberkuloosilääkityksen haittavaikutukset ja sekundaariset bakteeri- tai sieni-infektiot).*

*** Paradoksaalisen lääkereaktion esiintyvyys: esiintyvyydeksi on ilmoitettu vähintään 9,2 % (53/573) (tiedot lokakuun 2007 ja maaliskuun 2010 väliseltä ajalta) ja enintään 25 % (19/76) (tiedot vuosilta 2000–2010).**

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat rifampisiinia

Varoitukset ja varotoimet

Kun käytät tätä lääkettä, ilmoita lääkärille välittömästi

- **jos tuberkuloosin oireet uusiutuvat tai pahenevat (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset)**

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Yleiset: saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä

- **Paradoksaalinen lääkereaktio: Hoidon aikana tuberkuloosin oireet voivat aluksi ensin helpottua ja sen jälkeen pahentua uudelleen, tai uusia oireita voi ilmetä. Paradoksaalinen reaktio voi ilmetä jo 2 viikon kuluttua tuberkuloosilääkityksen aloittamisesta tai niinkin myöhään kuin 18 kuukauden jälkeen tuberkuloosilääkityksen aloittamisesta. Paradoksaalisen reaktion tyypillisiä merkkejä ovat kuume, imusolmukkeiden turvotus (lymfadeniitti), hengenahdistus ja yskä. Paradoksaalinen lääkereaktio voi aiheuttaa potilaille myös päänsärkyä, ruokahaluttomuutta ja laihtumista.**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous marraskuussa 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	05.01.2026
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	26.02.2026