

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o procjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za rifampicin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcija s lijekovima na koje snažno utječe njegov potencijal da inducira enzime koji metaboliziraju lijek i transportere kao što su lurasidon, sofosbuvir i antiretrovirusni lijekovi kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir.

S obzirom na dostupne podatke o farmakokinetičkoj interakciji između rifampicina i:

- antivirusnih lijekova za liječenje infekcija virusom hepatitisa C (HCV) – sofosbuvira
- antiretrovirusnih lijekova – kabotegravira, fostemsavira, lenakapavira
- lurasidona

što dovodi do značajnog smanjenja koncentracija lijekova, koji stupaju u interakciju s rifampicinom, u plazmi, što će vjerojatno dovesti do gubitka njihova terapijskog učinka, PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže rifampicin.

Paradoksalna reakcija na lijek

S obzirom na dostupne podatke o paradoksalnoj reakciji na lijek s rifampicinom na temelju spontanih prijava i znanstvene literature, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između rifampicina i paradoksalne reakcije na lijek barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže rifampicin.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za rifampicin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) rifampicin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

1. Interakcija s lijekovima na koje snažno utječe njegov potencijal da inducira enzime koji metaboliziraju lijek i transportere kao što su lurasidon, sofosbuvir i antiretrovirusni lijekovi kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir.

Ako je slična ili stroža formulacija već uključena u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, postojeća formulacija treba ostati nepromijenjena.

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.3.

Potrebno je dodati kontraindikaciju kako slijedi:

Rifampicin je kontraindiciran s lijekovima na koje snažno utječe njegov potencijal za induciranje enzima koji metaboliziraju lijek i transportera kao što su lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirusni lijekovi: kabotegravir, fostemsavir i lenakapavir (vidjeti dio 4.5.).

Dio 4.5.

Potrebno je dodati sljedeću interakciju:

Rifampicin je kontraindiciran s lijekovima na koje snažno utječe njegov potencijal za induciranje enzima koji metaboliziraju lijek i transportera kao što su lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirusni lijekovi: kabotegravir, fostemsavir i lenakapavir. Uočeno je značajno smanjenje njihovih koncentracija u plazmi zbog potentnog induciranja CYP 3A4, P-gp-a, UGT1A1 rifampicinom, što će vjerojatno dovesti do gubitka njihove terapijske učinkovitosti.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati rifampicin

Nemojte uzimati rifampicin

Ako trenutno uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- o **sofosbuvir – antivirusni lijek za liječenje infekcija virusom hepatitisa C**
- o **kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir – lijekovi protiv HIV-a**
- o **lurasidon**

jer rifampicin može smanjiti razine nekoliko lijekova u krvi, uključujući prethodno navedene lijekove.

2. Paradoksalna reakcija na lijek

Ako je slična ili stroža formulacija već uključena u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, postojeća formulacija treba ostati nepromijenjena.

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Paradoksalna reakcija na lijek

Nakon početnog poboljšanja tuberkuloze u terapiji bolesnika s tuberkuloznim meningitisom, simptomi se mogu ponovno pogoršati. U zahvaćenih bolesnika otkriveno je kliničko ili radiološko pogoršanje postojećih tuberkuloznih lezija ili razvoj novih lezija. Takve su reakcije primijećene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci od početka terapije protiv tuberkuloze. Kulture su obično negativne i takve reakcije obično ne upućuju na neuspjeh liječenja.

Uzrok ove paradoksalne reakcije i dalje je nejasan, ali se sumnja da je mogući uzrok pretjerana imunosna reakcija. Ako se sumnja na paradoksalnu reakciju, prema potrebi treba započeti simptomatsku terapiju kako bi se suzbila pretjerana imunosna reakcija. Nadalje, preporučuje se nastavak planirane kombinirane terapije protiv tuberkuloze.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da odmah potraže savjet liječnika ako se njihovi simptomi pogoršaju. Simptomi koji se javljaju obično su specifični za zahvaćena tkiva. Mogući opći simptomi uključuju kašalj, vrućicu, umor, nedostatak zraka, glavobolju, gubitak apetita, gubitak tjelesne težine ili slabost (vidjeti dio 4.8.).

Dio 4.8.

Sljedeću nuspojavu treba dodati u klasifikaciju organskih sustava u rubriku „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“, s učestalošću „često“

Paradoksalna reakcija na lijek (Ponavljanje ili pojava novih simptoma tuberkuloze, fizičkih i radioloških znakova u bolesnika kod kojeg je prethodno zabilježeno poboljšanje uz odgovarajuće liječenje protiv tuberkuloze naziva se paradoksalna reakcija, koja se dijagnosticira nakon što se isključi nesuradljivost bolesnika pri liječenju, rezistencija na lijek, nuspojave terapije antituberkuloticima, sekundarne bakterijske/gljivične infekcije.)*

*** Incidencija paradoksalne reakcije na lijek: manja učestalost prijavljena je kao 9,2 % (53/573) (podaci između listopada 2007. i ožujka 2010.), a veća učestalost kao 25 % (19/76) (podaci između 2000. i 2010.).**

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati rifampicin

Upozorenja i mjere opreza

Odmah obavijestite svojeg liječnika dok uzimate ovaj lijek

- **Ako se Vaši simptomi tuberkuloze vrate ili pogoršaju (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave)**

4. Moguće nuspojave

Često: mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba

- **Paradoksalna reakcija na lijek: simptomi tuberkuloze mogu se vratiti ili se mogu pojaviti novi simptomi nakon početnog poboljšanja tijekom liječenja. Paradoksalne reakcije prijavljene su najranije nakon 2 tjedna, a najkasnije 18 mjeseci nakon početka liječenja protiv tuberkuloze. Paradoksalne reakcije obično su povezane s vrućicom, otečenim limfnim čvorovima (limfadenitis), nedostatkom zraka i kašljem. U bolesnika s paradoksalnom reakcijom na lijek također se mogu razviti glavobolje, gubitak apetita i gubitak tjelesne težine.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenom 2025.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. siječnja 2026.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	26. veljače 2026.