

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a rifampicinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Kölcsönhatás olyan gyógyszerekkel, amelyeket erősen befolyásol a rifampicin gyógyszer-metabolizáló enzimeket és transzportereket indukáló potenciálja, ilyenek például: lurazidon, szofoszbuvir; antiretrovirális gyógyszerek: kabotegravir, fosztemszavir, lenakapavir.

Tekintettel a rifampicin és az alábbi gyógyszerek közötti farmakokinetikai kölcsönhatásról rendelkezésre álló adatokra:

- HCV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális szer – szofoszbuvir;
- antiretrovirális szerek – kabotegravir, fosztemszavir, lenakapavir;
- lurazidon;

amely kölcsönhatás a rifampicinnel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek plazmakoncentrációjának jelentős csökkenéséhez vezet, és ezáltal valószínűleg a terápiás hatásuk megszűnését okozza, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rifampicint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Paradox gyógyszerreakció

Figyelembe véve a rifampicin alkalmazásakor fellépő paradox gyógyszerreakcióról – a spontán jelentésekből és a tudományos szakirodalomból – rendelkezésre álló adatokat, a PRAC úgy véli, hogy a rifampicin és a paradox gyógyszerreakció közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rifampicint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A rifampicinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a rifampicint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

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

1. Kölcsönhatás olyan gyógyszerekkel, amelyeket erősen befolyásol a rifampicin gyógyszer-metabolizáló enzimeket és transzportereket indukáló potenciálja, ilyenek például: lurazidon, szofoszbuvir; antiretrovirális gyógyszerek: kabotegravir, fosztemszavir, lenakapavir.

Ha az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban már szerepel hasonló vagy szigorúbb szövegrész, akkor azt a szöveget kell meghagyni.

Alkalmazási előírás

4.3 pont

Az alábbi ellenjavallatot kell beilleszteni:

A rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyeket erősen befolyásol a rifampicin gyógyszer-metabolizáló enzimeket és transzportereket indukáló potenciálja, ilyenek például: lurazidon, szofoszbuvir; antiretrovirális gyógyszerek: kabotegravir, fosztemszavir és lenakapavir (lásd 4.5 pont).

4.5 pont

Egy további kölcsönhatást kell beilleszteni az alábbiak szerint:

A rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyeket erősen befolyásol a rifampicin gyógyszer-metabolizáló enzimeket és transzportereket indukáló potenciálja, ilyenek például: lurazidon, szofoszbuvir; antiretrovirális gyógyszerek: kabotegravir, fosztemszavir és lenakapavir. A rifampicin CYP3A4-et, P-gp-t és UGT1A1-et erősen indukáló hatása miatt ezen hatóanyagok plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése figyelhető meg, ami valószínűleg a terápiás hatásosságuk megszűnéséhez vezet.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a rifampicin alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a rifampicint:

Ha Önt jelenleg az alábbi gyógyszerek valamelyikével kezelik:

- o **szofoszbuvir – vírusellenes gyógyszer a hepatitisz-C-fertőzés kezelésére;**
- o **kabotegravir, fosztemszavir, lenakapavir – a HIV-fertőzés gyógyszerei;**
- o **lurazidon;**

mivel a rifampicin számos gyógyszer szintjét csökkentheti a vérben, köztük a fent felsoroltakét is.

2. Paradox gyógyszerreakció

Ha az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban már szerepel hasonló vagy szigorúbb szövegrész, akkor azt a szöveget kell meghagyni.

Alkalmazási előírás

4.4 pont

Az alábbi figyelmeztetést kell beilleszteni:

Paradox gyógyszerreakció

Ha antituberkulotikus kezelés történik, a tuberkulózis kezdeti javulása után a tünetek ismét súlyosbodhatnak. Az érintett betegeknél a meglévő tuberkulotikus elváltozások klinikai vagy radiológiai romlását vagy új laesiók kialakulását észlelték. Ilyen reakciókat a tuberkulózis elleni terápia megkezdését követő első néhány héten vagy hónapon belül figyeltek meg. A tenyésztések általában negatívak, és az ilyen reakciók rendszerint nem a terápiás kudarcot jelzik.

Ennek a paradox reakciónak az oka még nem tisztázott, de lehetséges okként túlzott immunreakció gyanítható. Paradox reakció gyanúja esetén szükség szerint tüneti kezelést kell indítani a túlzott immunreakció elnyomására. Ezenkívül ajánlott a tuberkulózis elleni, tervezett kombinált kezelés folytatása.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a tüneteik súlyosbodásakor azonnal forduljanak orvoshoz. A kialakuló tünetek általában az érintett szövetre specifikusak. A lehetséges általános tünetek közé tartozik a köhögés, a láz, a fáradtság, a légszomj, a fejfájás, az étvágytalanság, a testsúlycsökkenés vagy a gúngosodás (lásd 4.8 pont).

4.8 pont

Az „Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók” szervrendszeri kategóriához az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „gyakori” mellékhatásként:

Paradox gyógyszerreakció (Paradox reakciónak nevezzük, amikor új tuberkulotikus tünetek, illetve fizikális és radiológiai jelek újulnak ki vagy jelennek meg olyan betegnél, aki a megfelelő antituberkulotikus kezelésre korábban javulást mutatott; és ezt a reakciót azután diagnosztizálták, hogy kizárták a beteg rossz *compliance*-ét, a gyógyszer-rezisztenciát, az antituberkulotikus terápia mellékhatásait és a másodlagos bakteriális/gombás fertőzést).*

*** A paradox gyógyszerreakció incidenciája: kisebb gyakoriságként 9,2%-ot (573/53) (2007. október és 2010. március közötti adatok), nagyobb gyakoriságként pedig 25%-ot (76/19) (2000 és 2010 közötti adatok) jelentettek.**

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a rifampicin alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazása során azonnal tájékoztassa kezelőorvosát

- **Ha a tuberkulózis tünetei kiújulnak vagy rosszabbodnak (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások)**

4. Lehetséges mellékhatások

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- **Paradox gyógyszerreakció: A tuberkulózis tünetei kiújulhatnak, vagy a kezdeti javulás után új tünetek jelentkezhetnek a kezelés ideje alatt. Már 2 héttel, de még 18 hónappal a tuberkulózis elleni kezelés megkezdése után is jelentettek paradox reakciókat. A paradox reakciók jellemzően lázzal, megnagyobbodott nyirokcsomókkal (limfadenitisz), légszomjjal és köhögéssel járnak. A paradox gyógyszerreakciót mutató betegek fejfájást, étvágytalanságot és testsúlycsökkenést is tapasztalhatnak.**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2025. novemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2026. január 5.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2026. február 26.