

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto rifampicino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Sąveika su vaistiniais preparatais, kuriems dideli poveikį daro rifampicino potencialas indukuoti vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir nešiklius, pvz., su lurazidonu, sofosbuviru, antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais kabotegraviru, fostemsaviru, lenakapaviru.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie farmakokinetinę rifampicino sąveiką su:

- antivirusiniu vaistiniu preparatu nuo hepatito C viruso infekcijos – sofosbuviru,
- antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais – kabotegraviru, fostemsaviru, lenakapaviru;
- lurazidonu,

dėl kurios reikšmingai sumažėja su rifampicinu sąveikaujančių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje, ir dėl to gali sumažėti jų gydomasis poveikis, *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikia atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rifampicino, informacinius dokumentus.

Paradoksali reakcija į vaistinį preparatą

Atsižvelgdamas į spontaniniuose pranešimuose ir mokslinėje literatūroje pateiktus duomenis apie paradoksalią reakciją į vaistinį preparatą atvejus, nustatytus vartojant rifampiciną, *PRAC* mano, kad priešastinis rifampicino vartojimo ir paradoksalią reakciją į vaistinį preparatą ryšys yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikia atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rifampicino, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė *CMD(h)* pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl rifampicino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra rifampicino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, tačiau turi būti padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

1. Sąveika su vaistiniais preparatais, kuriems didelį poveikį daro rifampicino potencialas indukuoti vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir nešiklius, pvz., su lurazidonu, sofosbuviru, antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais kabotegraviru, fostemsaviru, lenakapaviru.

Jeigu panašus arba griežtesnis įspėjimas jau įtrauktas į preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį, reikėtų palikti esamą formuluotę.

Preparato charakteristikų santrauka

4.3 skyrius

Tekstą reikia papildyti toliau nurodyta kontraindikacija.

Rifampicino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kuriems didelį poveikį daro rifampicino potencialas indukuoti vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir nešiklius, pvz., su lurazidonu, sofosbuviru, antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais kabotegraviru, fostemsaviru ir lenakapaviru (žr. 4.5 skyrių).

4.5 skyrius

Tekstą reikia papildyti toliau išdėstyta informacija apie sąveiką.

Rifampicino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kuriems didelį poveikį daro rifampicino potencialas indukuoti vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir nešiklius, pvz., su lurazidonu, sofosbuviru, antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais kabotegraviru, fostemsaviru ir lenakapaviru. Rifampicinas stipriai indukuoja CYP 3A4, P-gp, UGT1A1, todėl reikšmingai sumažėja minėtų vaistinių preparatų koncentracija plazmoje ir dėl to gali sumažėti jų gydymasis poveikis.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant rifampiciną

Nevartokite rifampicino,

jeigu šiuo metu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- o **sofosbuvirą (antivirusinį vaistą hepatito C viruso sukeltoms infekcijoms gydyti);**
- o **kabotegravirą, fostemsavirą, lenakapavirą (vaistus nuo ŽIV);**
- o **lurazidoną;**

nes vartojant rifampiciną gali sumažėti kelių vaistų, įskaitant pirmiau nurodytus vaistus, koncentracija kraujyje.

2. Paradoksali reakcija į vaistinį preparatą

Jeigu panašus arba griežtesnis įspėjimas jau įtrauktas į preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį, reikėtų palikti esamą formuluotę.

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Tekstą reikia papildyti toliau nurodytu įspėjimu.

Paradoksali reakcija į vaistinį preparatą

Po pirminio tuberkuliozės būklės pagerėjimo taikant gydymą vaistiniais preparatais nuo tuberkuliozės, ligos simptomai gali vėl pasunkėti. Sergantiems pacientams pagal klinikinius požymius arba radiologiniais tyrimais nustatytas esamų tuberkuliozės židinių progresavimas arba naujų židinių atsiradimas. Tokios reakcijos pastebėtos per pirmas kelias savaites ar mėnesius nuo tuberkuliozės gydymo pradžios. Bakterijų kultūrų tyrimų rezultatai paprastai būna neigiami, ir paprastai tokios reakcijos nereiškia, kad gydymas neveiksmingas.

Tokios paradoksali reakcijos priežastis vis dar neaiški, bet įtariama, kad ją gali sukelti pernelyg stipri imuninė reakcija. Įtariant paradoksalią reakciją, prireikus reikia pradėti simptominį gydymą, kad būtų nuslopinta pernelyg stipri imuninė reakcija. Be to, rekomenduojama testuoti numatytą tuberkuliozės gydymą vaistinių preparatų deriniu.

Pacientus reikia informuoti apie tai, kad, simptomams pasunkėjus, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pasireiškiantys simptomai paprastai susiję su pažeistais audiniais. Galimi bendro pobūdžio simptomai: kosulys, karščiavimas, nuovargis, dusulys, galvos skausmas, apetito sumažėjimas, svorio sumažėjimas arba silpnumas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 skyrius

Sisteminės organų klasės (SOK) skiltį „Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai“ reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant dažnį „dažnas“.

Paradoksali reakcija į vaistinį preparatą (tuberkuliozės simptomų, apžiūros ir radiologiniais tyrimais nustatomų požymių atsinaujinimas arba naujų simptomų ir požymių atsiradimas pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatytas būklės pagerėjimas taikant gydymą atitinkamais vaistiniais preparatais nuo tuberkuliozės, vadinamas paradoksalia reakcija į vaistinį preparatą; paprastai ji diagnozuojama atmetus gydymo nurodymų nesilaikymo, atsparumo vaistiniams preparatams, šalutinio vaistinių preparatų nuo tuberkuliozės poveikio ir antrinių bakterinių / grybelinių infekcijų galimybe)*.

*** Paradoksali reakcija į vaistinį preparatą atvejų dažnis: nustatytas mažesnis atvejų dažnis siekia 9,2 proc. (53 iš 573) (2007 m. spalio mėn.–2010 m. kovo mėn. duomenys), o didesnis – 25 proc. (19 iš 76) (2000–2010 m. duomenys).**

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant rifampiciną

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartodami šį vaistą nedelsdami informuokite savo gydytoją:

- **jei tuberkuliozės simptomai atsinaujintų arba pasunkėtų (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).**

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

- **paradoksali reakcija į vaistą – po pirminio būklės pagerėjo taikant tuberkuliozės gydymą ligos simptomai gali atsinaujinti arba gali pasireikšti nauji simptomai. Paradoksali reakcijos atveju nustatyta praėjus ir vos 2 savaitėms, ir 18 mėnesių nuo gydymo vaistais nuo tuberkuliozės pradžios. Paradoksali reakcija paprastai pasireiškia karščiavimu, limfmazgių patinimu (limfadenitu), dusuliu ir kosuliu. Pacientams, kuriems pasireiškia paradoksali reakcija į vaistą, taip pat gali pasireikšti galvos skausmas, apetito sumažėjimas ir svorio sumažėjimas.**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2025 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2026 m. sausio 5 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2026 m. vasario 26 d.