

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par rifampicīna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Mijiedarbība ar zālēm (tādas kā, lurazidons, sofosbuvīrs, pretretrovīrusu līdzekļi-kabotegravīrs, fostemsavīrs, lenakapavīrs), kuras spēcīgi ietekmē rifampicīna spēja inducēt zāles metabolizējošos enzīmus un transportproteīnus.

Ņemot vērā pieejamos datus par farmakokinētisko mijiedarbību starp rifampicīnu un

- HCV infekciju ārstēšanai lietoto pretvīrusu līdzekli sofosbuvīru;
- pretretrovīrusu līdzekļiem kabotegravīru, fostemsavīru, lenakapavīru;
- lurazidonu,

kas izraisa mijiedarbībā ar rifampicīnu iesaistīto zāļu koncentrācijas plazmā nozīmīgu pazemināšanos, kas, visticamāk, izraisīs to terapeitiskās iedarbības zudumu, *PRAC* secināja, ka attiecīgi ir jāgroza rifampicīnu saturošu zāļu informācija.

Paradoksāla zāļu izraisīta reakcija

Ņemot vērā spontānos ziņojumus un zinātniskajā literatūrā pieejamos datus par paradoksālu zāļu izraisītu reakciju, lietojot rifampicīnu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp rifampicīnu un paradoksālu zāļu izraisītu reakciju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka rifampicīnu saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par rifampicīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur rifampicīnu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Mijiedarbība ar zālēm (tādas kā, lurazidons, sofosbuvīrs, pretretrovīrusu līdzekļi- kabotegravīrs, fostemsavīrs, lenakapavīrs), kuras spēcīgi ietekmē rifampicīna spēja inducēt zāles metabolizējošos enzīmus un transportproteīnus.

Ja zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā jau ir iekļauts līdzīgs vai stingrāks formulējums, esošais formulējums ir jāsaqlabā.

Zāļu apraksts

4.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda kontrindikācija:

Rifampicīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm (tādas kā, lurazidons, sofosbuvīrs, pretretrovīrusu līdzekļi- kabotegravīrs, fostemsavīrs, lenakapavīrs), kuras spēcīgi ietekmē tā spēja inducēt zāles metabolizējošos enzīmus un transportproteīnus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Rifampicīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm (tādas kā, lurazidons, sofosbuvīrs, pretretrovīrusu līdzekļi- kabotegravīrs, fostemsavīrs, lenakapavīrs), kuras spēcīgi ietekmē tā spēja inducēt zāles metabolizējošos enzīmus un transportproteīnus,. Tiek novērota nozīmīga to koncentrācijas plazmā pazemināšanās, jo rifampicīns spēcīgi inducē CYP 3A4, P-gp, UGT1A1, kā rezultātā, visticamāk, rodas to terapeitiskās efektivitātes zudums.

Lietošanas instrukcija

1. Kas Jums jāzina pirms rifampicīna lietošanas

Nelietojiet rifampicīnu šādos gadījumos

Ja pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm:

- o **sofosbuvīru — pretvīrusu zāles C hepatīta infekcijas ārstēšanai;**
- o **kabotegravīru, fostemsavīru, lenakapavīru — zāles HIV infekcijas ārstēšanai;**
- o **lurazidonu,**

jo rifampicīns var pazemināt vairāku zāļu, tostarp iepriekš minēto, līmeni asinīs.

2. Paradoksāla zāļu izraisīta reakcija

Ja zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā jau ir iekļauts līdzīgs vai stingrāks formulējums, esošais formulējums ir jāsaqlabā.

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Paradoksāla zāļu izraisīta reakcija

Pēc sākotnējās tuberkulozes uzlabošanās, ārstējot ar prettuberkulozes līdzekļiem, simptomi var atkal pastiprināties. Skartajiem pacientiem ir konstatēta esošo tuberkulozes bojājumu klīniska vai radioloģiska pasliktināšanās vai jaunu bojājumu rašanās. Šādas reakcijas ir novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc tuberkulozes terapijas uzsākšanas. Uzsējumi parasti ir negatīvi, un šādas reakcijas parasti neliecina par ārstēšanas nesekmību.

Šis paradoksālās reakcijas cēlonis joprojām ir neskaidrs, taču tiek uzskatīts, ka tā varētu būt pārmērīga imūnreakcija. Ja ir aizdomas par paradoksālu reakciju, nepieciešamības gadījumā jāuzsāk simptomātiska terapija, lai nomāktu pārmērīgo imūnreakciju. Ieteicams turpināt plānoto kombinēto tuberkulozes terapiju.

Pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja simptomi pastiprinās. Simptomi, kas rodas, parasti ir specifiski skartajiem audiem. Iespējamie vispārīgie simptomi ir klepus, drudzis, nogurums, elpas trūkums, galvassāpes, ēstgribas zudums, kermena masas zudums vai vājums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei "Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā" jāpievieno šāda nevēlama blakusparādība ar biežumu "bieži":

Paradoksāla zāļu izraisīta reakcija (tuberkulozes simptomu, fizisku un radioloģisku pazīmju atjaunošanās vai jaunu rašanās pacientam, kuram iepriekš ir novērota stāvokļa uzlabošanās pēc atbilstošas prettuberkulozes terapijas, tiek saukta par paradoksālu reakciju, ko diagnosticē pēc tam, kad ir izslēgta pacienta slikta līdzestība ārstēšanai, zāļu rezistence, prettuberkulozes terapijas blakusparādības, sekundāras bakteriālas/sēnīšu infekcijas).*

*** Paradoksālas zāļu izraisītas reakcijas sastopamība: zemākais ziņotais biežums ir 9,2 % (53/573) (dati no 2007. gada oktobra līdz 2010. gada martam), un augstākais ziņotais biežums ir 25 % (19/76) (dati no 2000. līdz 2010. gadam).**

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms rifampicīna lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu

- **Ja Jums atjaunojas vai pasliktinās tuberkulozes simptomi (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības")**

4. Iespējamās blakusparādības

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- **Paradoksāla zāļu izraisīta reakcija: tuberkulozes simptomi pēc sākotnējās uzlabošanās ārstēšanas laikā var atjaunoties vai arī var rasties jauni simptomi. Par paradoksālām reakcijām ziņots jau 2 nedēļas un pat 18 mēnešus pēc prettuberkulozes terapijas uzsākšanas. Paradoksālas reakcijas parasti ir saistītas ar drudzi, limfmezglu palielināšanos (limfadenītu), elpas trūkumu un klepu. Pacientiem ar paradoksālu zāļu izraisītu reakciju var rasties arī galvassāpes, ēstgribas zudums un kermena masas zudums.**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana	2025. gada novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2026. gada 5. janvāris
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2026. gada 26. februāris