

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor rifampicine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Interactie met geneesmiddelen die sterk worden beïnvloed door het potentieel van de stof om metaboliserende enzymen en transporters te induceren, zoals lurasidon, sofosbuvir en de antiretrovirale middelen cabotegravir, fostemsavir en lenacapavir.

Gezien de beschikbare gegevens over een farmacokinetische interactie tussen rifampicine en:

- het antiviraal middel voor de behandeling van HCV-infecties – sofosbuvir,
- de antiretrovirale middelen – cabotegravir, fostemsavir, lenacapavir,
- lurasidon,

die leidt tot een significante daling van de plasmaconcentraties van deze middelen door de interactie met geneesmiddelen die rifampicine bevatten, wat waarschijnlijk uitmondt in het verlies van het therapeutische effect van de genoemde middelen, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die rifampicine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Paradoxe geneesmiddelenreactie

Gezien de beschikbare gegevens over de paradoxale geneesmiddelenreactie met rifampicine afkomstig uit spontane meldingen en de wetenschappelijke literatuur, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen rifampicine en een paradoxale geneesmiddelenreactie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die rifampicine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor rifampicine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) rifampicine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

1. Interactie met geneesmiddelen die sterk worden beïnvloed door het potentieel van de stof om metaboliserende enzymen en transporters te induceren, zoals lurasidon, sofosbuvir en de antiretrovirale middelen cabotegravir, fostemsavir en lenacapavir.

Als in de SPC en de bijsluiter al een vergelijkbare of strengere formulering is opgenomen, moet de huidige formulering behouden blijven.

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.3

De volgende contra-indicatie dient te worden toegevoegd:

Rifampicine is gecontra-indiceerd voor gebruik in combinatie met geneesmiddelen die sterk worden beïnvloed door het potentieel ervan om metaboliserende enzymen en transporters te induceren, zoals: lurasidon, sofosbuvir en de antiretrovirale middelen cabotegravir, fostemsavir en lenacapavir (zie rubriek 4.5).

Rubriek 4.5

De volgende interactie dient te worden toegevoegd:

Rifampicine is gecontra-indiceerd voor gebruik in combinatie met geneesmiddelen die sterk worden beïnvloed door het potentieel ervan om metaboliserende enzymen en transporters te induceren, zoals: lurasidon, sofosbuvir en de antiretrovirale middelen cabotegravir, fostemsavir en lenacapavir. Er wordt een significante daling van de plasmaconcentraties van deze middelen waargenomen als gevolg van een krachtige inductie van CYP 3A4, P-gp en UGT1A1 door rifampicine, waardoor het therapeutische effect van deze middelen waarschijnlijk verloren gaat.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U gebruikt momenteel een van de volgende geneesmiddelen:

- o **sofosbuvir – een antiviraal geneesmiddel voor de behandeling van hepatitis C-virusinfecties,**
- o **cabotegravir, fostemsavir, lenacapavir – hiv-geneesmiddelen,**
- o **lurasidon.**

Rifampicine kan de bloedspiegels van verschillende geneesmiddelen verlagen, waaronder de hierboven genoemde middelen.

2. Paradoxe geneesmiddelenreactie

Als in de SPC en de bijsluiter al een vergelijkbare of strengere formulering is opgenomen, moet de huidige formulering behouden blijven.

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Paradoxaal geneesmiddelenreactie

Na een initiële vermindering van de tuberculose tijdens de behandeling met middelen tegen tuberculose kunnen de symptomen opnieuw verergeren. Bij de getroffen patiënten is een klinische of radiologische verslechtering van bestaande tuberculoselaesies of de ontwikkeling van nieuwe laesies waargenomen. Dergelijke reacties zijn waargenomen binnen de eerste weken of maanden na aanvang van de behandeling tegen tuberculose. Culturen zijn meestal negatief en dergelijke reacties wijzen doorgaans niet op het falen van de behandeling.

De oorzaak van deze paradoxale reactie is nog onduidelijk, maar vermoed wordt dat een overmatige immuunreactie een mogelijk oorzaak is. Als een paradoxale reactie wordt vermoed, moet indien nodig symptomatische therapie worden gestart om de overmatige immuunreactie te onderdrukken. Verder wordt voortzetting van de geplande combinatietherapie tegen tuberculose aanbevolen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen als hun symptomen verergeren. De symptomen die optreden zijn meestal specifiek voor de aangetaste weefsels. Mogelijke algemene symptomen zijn hoesten, koorts, vermoeidheid, kortademigheid, hoofdpijn, verminderde eetlust, gewichtsverlies of zwakte (zie rubriek 4.8).

Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC 'Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen' met de frequentie 'vaak':

Paradoxaal geneesmiddelenreactie (de terugkeer van symptomen of het optreden van nieuwe symptomen van tuberculose, alsmede fysische en radiologische tekenen bij een patiënt bij wie eerder verbetering werd waargenomen met een passende behandeling tegen tuberculose – 'paradoxaal reactie' genoemd – gediagnosticeerd nadat slechte therapietrouw van de patiënt, geneesmiddelresistentie, bijwerkingen van de behandeling tegen tuberculose, secundaire bacteriële/schimmelinfecties waren uitgesloten).*

*** Incidentie van paradoxale geneesmiddelenreacties: de laagste gemelde frequentie is 9,2 % (53/573) (gegevens van de periode tussen oktober 2007 en maart 2010) en de hoogste is 25 % (19/76) (gegevens van de periode tussen 2000 en 2010).**

Bijsluiters

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts bij gebruik van dit geneesmiddel

- **als uw verschijnselen van tuberculose terugkeren of verergeren (zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen)**

4. Mogelijke bijwerkingen

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- **Paradoxaal geneesmiddelenreactie: verschijnselen van tuberculose kunnen terugkeren of er kunnen nieuwe verschijnselen optreden na een initiële verbetering tijdens de behandeling. Paradoxaal reacties werden al vanaf twee weken tot wel 18 maanden na aanvang van de behandeling tegen tuberculose gemeld. Paradoxaal reacties gaan doorgaans gepaard met koorts, gezwollen lymfeklieren (lymfadenitis), kortademigheid en hoesten. Patiënten met een paradoxale geneesmiddelenreactie kunnen ook last hebben van hoofdpijn, verminderde eetlust en gewichtsverlies.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	november 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	05 januari 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 februari 2026