

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for rifampicin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Interaksjon med legemidler som kraftig påvirkes av dets potensial til å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og transportører som: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirale legemidler: kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir.

I lys av tilgjengelige data om farmakokinetisk interaksjon mellom rifampicin og:

- et antiviralt legemiddel for behandling av HCV-infeksjoner – sofosbuvir
- de antiretrovirale legemidlene kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir
- lurasidon

som fører til en betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjonen av legemidler som interagerer med rifampicin, noe som sannsynligvis vil føre til tap av deres terapeutiske effekt, konkluderte PRAC med at produktinformasjonen for produkter som inneholder rifampicin bør endres tilsvarende.

Paradoksale legemiddelreaksjoner

På bakgrunn av tilgjengelige data om paradoksale legemiddelreaksjoner med rifampicin fra spontane rapporter og vitenskapelig litteratur mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for at det foreligger en årsakssammenheng mellom rifampicin og paradoksale legemiddelreaksjoner. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder rifampicin, bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling sier CMDh seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for rifampicin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder rifampicin, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel (legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket)

1. Interaksjon med legemidler som kraftig påvirkes av dets potensial til å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og transportører som: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirale legemidler: kabotegravir, fostemsavir, lenacapavir.

Hvis en lignende eller strengere ordlyd allerede er inkludert i preparatomtalen og pakningsvedlegget, bør den nåværende ordlyden beholdes.

Preparatomtale

Pkt. 4.3

En kontraindikasjon skal tilføyes som følger:

Rifampicin er kontraindisert med legemidler som kraftig påvirkes av dets potensial til å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og transportører som: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirale legemidler: kabotegravir, fostemsavir og lenacapavir (se pkt. 4.5).

Pkt. 4.5

En interaksjon skal tilføyes som følger:

Rifampicin er kontraindisert med legemidler som kraftig påvirkes av dets potensial til å indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og transportører som: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirale legemidler: kabotegravir, fostemsavir og lenacapavir. Det observeres en betydelig reduksjon i deres plasmakonsentrasjoner på grunn av rifampicins kraftige induksjon av CYP3A4, P-gp, UGT1A1, noe som sannsynligvis vil føre til tap av deres terapeutiske effekt.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker rifampicin

Bruk ikke rifampicin

Hvis du for tiden bruker noen av følgende legemidler:

- o **Sofosbuvir – antiviralt legemiddel for behandling av hepatitt C-virusinfeksjoner**
- o **Kabotegravir, fostemsavir, lenacapavir – legemidler mot hiv-infeksjon**
- o **Lurasidon**

ettersom rifampicin kan redusere blodnivået av flere legemidler, deriblant de ovennevnte.

2. Paradoksal legemiddelreaksjon

Hvis en lignende eller strengere ordlyd allerede er inkludert i preparatomtalen og pakningsvedlegget, bør den nåværende ordlyden beholdes.

Preparatomtale

Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Paradoksal legemiddelreaksjon

Etter en innledende bedring av tuberkulose ved behandling med legemidler mot tuberkulose, kan symptomene forverres igjen. Hos berørte pasienter er det påvist klinisk eller radiologisk forverring av eksisterende tuberkuløse lesjoner eller utvikling av nye lesjoner. Slike reaksjoner er blitt observert i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av tuberkulosebehandling. Kulturer er vanligvis negative, og slike reaksjoner indikerer vanligvis ikke behandlingssvikt.

Årsaken til denne paradoksale reaksjonen er fortsatt uklar, men en overdrevent immunreaksjon mistenkes som en mulig årsak. Hvis det er mistanke om en paradoksal reaksjon, bør symptomatisk behandling for å dempe den overdrevne immunreaksjonen igangsettes om nødvendig. Videre anbefales det å fortsette den planlagte kombinasjonsbehandlingen mot tuberkulose.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart hvis symptomene forverres. De symptomene som oppstår, er vanligvis spesifikke for det berørte vevet. Mulige generelle symptomer omfatter hoste, feber, tretthet, kortpustethet, hodepine, tap av appetitt, vekttap eller svakhet (se pkt. 4.8).

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføyes under systemorganklasse «Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet» med frekvensen «Vanlige»:

Paradoksal legemiddelreaksjon (gjenoppblussing eller forekomst av nye symptomer på tuberkulose, fysiske og radiologiske tegn hos en pasient som tidligere hadde vist bedring med hensiktsmessig behandling for tuberkulose, kalles en paradoksal reaksjon, som diagnostiseres etter å ha utelukket dårlig etterlevelse av behandlingen fra pasientens side, legemiddelresistens, bivirkninger av behandling for tuberkulose, sekundære bakterie-/soppinfeksjoner.).*

*** Forekomst av paradoksal legemiddelreaksjon: Lavere frekvens er rapportert som 9,2 % (53/573) (data mellom oktober 2007 og mars 2010), og høyere frekvens er rapportert som 25 % (19/76) (data mellom 2000 og 2010).**

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker rifampicin

Advarsler og forsiktighetsregler

Informér legen umiddelbart mens du bruker dette legemidlet

- **Hvis symptomene på tuberkulose kommer tilbake eller blir verre (se avsnitt 4. Mulige bivirkninger)**

4. Mulige bivirkninger

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- **Paradoksal legemiddelreaksjon: Symptomer på tuberkulose kan komme tilbake, eller nye symptomer kan oppstå etter en innledende bedring under behandlingen. Paradoksale reaksjoner er rapportert så tidlig som 2 uker og så sent som 18 måneder etter oppstart av behandling for tuberkulose. Paradoksale reaksjoner er vanligvis forbundet med feber, hovne lymfeknuter (lymfadenitt), pustevansker og hoste. Pasienter med paradoksal legemiddelreaksjon kan også oppleve hodepine, tap av appetitt og vekttap.**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i november 2025
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	5. januar 2026
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	26. februar 2026