

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ryfampicyny, wnioski naukowe są następujące:

**Interakcje z lekami, takimi jak lurazydon, sofosbuwir, leki przeciwretrowirusowe: kabotegrawir, fostemsawir, lenakapawir, na które w znacznym stopniu wpływa potencjał ryfampicyny do indukowania enzymów metabolizujących lek i transporterów.**

W świetle dostępnych danych dotyczących interakcji farmakokinetycznych między ryfampicyną a:

- lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu zakażeń HCV — sofosbuwirem,
- lekami przeciwretrowirusowymi — kabotegrawirem, fostemsawirem, lenakapawirem,
- lurazydonem,

prowadzących do znacznego zmniejszenia stężenia leków wchodzących w interakcję z ryfampicyną w osoczu, co prawdopodobnie może skutkować utratą ich działania terapeutycznego, PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających ryfampicynę należy odpowiednio zmodyfikować.

## **Paradoksalna reakcja na lek**

W świetle dostępnych danych dotyczących paradoksalnej reakcji na lek - ryfampicynę, pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń i z literatury naukowej, PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem ryfampicyny a paradoksalną reakcją na lek jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Dlatego PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających ryfampicynę należy odpowiednio zmodyfikować.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ryfampicyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną ryfampicynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

**1. Interakcje z lekami, takimi jak lurazydon, sofosbuwir, leki przeciwretrowirusowe: kabotegrawir, fostemsawir, lenakapawir, na które w znacznym stopniu wpływa potencjał ryfampicyny do indukowania enzymów metabolizujących lek i transporterów.**

Jeśli zbliżone lub bardziej rygorystyczne sformułowanie jest już zawarte w ChPL i Ulotce dla pacjenta, należy je pozostawić.

## **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

### Punkt 4.3

Należy dodać informację o przeciwwskazaniu w następującym brzmieniu:

**Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ryfampicyny z lekami, takimi jak lurazydon, sofosbuwir, leki przeciwretrowirusowe: kabotegrawir, fostemsawir i lenakapawir, na które w znacznym stopniu wpływa potencjał ryfampicyny do indukowania enzymów metabolizujących lek i transporterów (patrz punkt 4.5).**

### Punkt 4.5

Należy dodać informację o interakcji w następującym brzmieniu:

**Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ryfampicyny z lekami, takimi jak lurazydon, sofosbuwir, leki przeciwretrowirusowe: kabotegrawir, fostemsawir i lenakapawir, na które w znacznym stopniu wpływa potencjał ryfampicyny do indukowania enzymów metabolizujących lek i transporterów. Obserwuje się znaczne zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu z powodu silnej indukcji CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 przez ryfampicynę, co prawdopodobnie może skutkować utratą ich skuteczności terapeutycznej.**

## **Ulotka dla pacjenta**

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem ryfampicyny

Kiedy nie przyjmować ryfampicyny

**Jeśli pacjent przyjmuje obecnie którykolwiek z następujących leków:**

- o **sofosbuwir — lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C,**
- o **kabotegrawir, fostemsawir, lenakapawir — leki przeciwko HIV,**
- o **lurazydon,**

**ponieważ ryfampicyna może zmniejszać stężenie niektórych leków we krwi, w tym tych wymienionych powyżej.**

## **2. Paradoksalna reakcja na lek**

Jeśli zbliżone lub bardziej rygorystyczne sformułowanie jest już zawarte w ChPL i Ulotce dla pacjenta, należy je pozostawić.

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### Punkt 4.4

Należy dodać ostrzeżenie w następującym brzmieniu:

#### **Paradoksalna reakcja na lek**

**W trakcie terapii TM, po początkowej poprawie, objawy gruźlicy mogą ponownie się nasilić. U pacjentów z reakcją paradoksalną stwierdzano w obrazie klinicznym lub radiologicznym nasilenie się występujących zmian gruźliczych bądź powstawanie nowych zmian. Takie reakcje obserwowano w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia terapii gruźlicy. Wyniki posiewu są zwykle ujemne, a pojawienie się takich reakcji zazwyczaj nie wskazuje na niepowodzenie leczenia.**

**Przyczyna powstawania reakcji paradoksalnej jest nadal niejasna, ale podejrzewa się, że możliwą przyczyną jest nasilona reakcja immunologiczna. Jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji paradoksalnej, należy w razie konieczności zastosować leczenie objawowe w celu zahamowania nasilonej reakcji immunologicznej. Ponadto zaleca się kontynuację planowanej skojarzonej terapii przeciwgruźliczej.**

**W razie nasilenia się objawów należy pacjentowi zalecić niezwłoczne zwrócenie się o pomoc lekarską. Występujące objawy są zwykle swoiste dla tkanek dotkniętych procesem chorobowym. Możliwe objawy ogólne obejmują kaszel, gorączkę, zmęczenie, brak tchu, ból głowy, utratę apetytu, utratę masy ciała lub osłabienie (patrz punkt 4.8).**

### Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania określoną jako „często”:

**Paradoksalna reakcja na lek [nawrót lub pojawienie się nowych objawów podmiotowych gruźlicy oraz fizykalnych i radiologicznych objawów przedmiotowych u pacjenta, u którego wcześniej uzyskano poprawę po odpowiedniej terapii przeciwgruźliczej, nazywa się reakcją paradoksalną, którą rozpoznaje się po wykluczeniu niestosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych, lekooporności, działań niepożądanych terapii przeciwgruźliczej oraz wtórnych zakażeń bakteryjnych i (lub) grzybiczych].\***

\* Częstość występowania paradoksalnej reakcji na lek: zgłaszana dolna granica częstości wynosi 9,2% (53/573; dane z okresu od października 2007 r. do marca 2010 r.), a zgłaszana górna granica częstości — 25% (19/76, dane z lat 2000–2010).

## Ulotka dla pacjenta

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem ryfampicyny

Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Należy natychmiast poinformować lekarza podczas przyjmowania tego leku:**

- **jeśli objawy gruźlicy powrócą lub się nasila (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).**

### 4. Możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- **Paradoksalna reakcja na lek. Po początkowej poprawie po rozpoczęciu terapii objawy gruźlicy mogą powrócić bądź może dojść do wystąpienia nowych objawów. Reakcje paradoksalne notowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii przeciwgruźliczej i nawet po 18 miesiącach od jej rozpoczęcia. Reakcje paradoksalne są zwykle związane z gorączką, obrzękiem węzłów chłonnych (zapalenie węzłów chłonnych), dusznością i kaszlem. U pacjentów z paradoksalną reakcją na lek mogą również wystąpić ból głowy, utrata apetytu i utrata masy ciała.**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

|                                                                                                     |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:                                                              | posiedzenie CMDh w listopadzie 2025 r. |
| Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:                             | 5 stycznia 2026 r.                     |
| Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny): | 26 lutego 2026 r.                      |