

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för rifampicin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Interaktion med läkemedel som kraftigt påverkas av dess potential att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer såsom lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirala läkemedel: kabotegravir, fostemsavir, lenacapavir.

Tillgängliga data om en farmakokinetisk interaktion mellan rifampicin och

- ett antiviralt läkemedel för behandling av HCV-infektioner – sofosbuvir,
- de antiretrovirala läkemedlen kabotegravir, fostemsavir, lenacapavir,
- lurasidon

visar på en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av läkemedlen som samverkar med rifampicin, vilket troligen leder till att de förlorar sin terapeutiska effekt. Mot denna bakgrund fann PRAC att produktinformationen för produkter som innehåller rifampicin bör ändras i enlighet med detta.

Paradoxal läkemedelsreaktion

Mot bakgrund av tillgängliga data om paradoxal läkemedelsreaktion med rifampicin från spontana rapporter och vetenskaplig litteratur anser PRAC att ett orsakssamband mellan rifampicin och paradoxal läkemedelsreaktion åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC anser att produktinformationen till produkter som innehåller rifampicin bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för rifampicin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller rifampicin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

1. Interaktion med läkemedel som kraftigt påverkas av dess potential att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer såsom lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirala läkemedel: kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir.

Om en liknande eller striktare formulering redan ingår i produktresumén och bipacksedeln bör den nuvarande formuleringen behållas.

Produktresumé

Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

Rifampicin är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som kraftigt påverkas av dess potential att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer såsom lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirala läkemedel: kabotegravir, fostemsavir och lenakapavir (se avsnitt 4.5).

Avsnitt 4.5

En interaktion ska läggas till enligt följande:

Rifampicin är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som kraftigt påverkas av dess potential att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer såsom lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirala läkemedel: kabotegravir, fostemsavir och lenakapavir. En betydande minskning av deras plasmakoncentrationer observeras, vilket är en följd av en kraftig induktion av CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 genom rifampicin, vilket sannolikt leder till att de förlorar sin terapeutiska effekt.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar rifampicin

Ta inte rifampicin

Om du för närvarande tar något av följande läkemedel:

- o **Sofosbuvir – antiviralt läkemedel för behandling av hepatit C-virusinfektioner**
- o **Kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir – hivläkemedel**
- o **Lurasidon**

eftersom rifampicin kan sänka blodnivåerna av ett flertal läkemedel, däribland de läkemedel som anges ovan.

2. Paradoxal läkemedelsreaktion

Om en liknande eller striktare formulering redan ingår i produktresumén och bipacksedeln bör den nuvarande formuleringen behållas.

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Paradoxal läkemedelsreaktion

Efter en första förbättring av tuberkulos under behandling med TM kan symtomen förvärras igen. Hos drabbade patienter har klinisk eller radiologisk försämring av befintliga tuberkuloslesioner eller utveckling av nya lesioner upptäckts. Sådana reaktioner har setts inom de första veckorna eller månaderna efter att tuberkulosbehandlingen satts in. Odlingar är vanligtvis negativa, och sådana reaktioner tyder vanligtvis inte på behandlingssvikt.

Orsaken till denna paradoxala reaktion är fortfarande oklar, men en överdriven immunreaktion misstänks som en möjlig orsak. Om en paradoxal reaktion misstänks ska symptomatisk behandling inledas för att vid behov undertrycka den överdrivna immunreaktionen. Vidare rekommenderas en fortsättning av den planerade kombinationsterapin mot tuberkulos.

Patienterna bör uppmanas att genast uppsöka läkare om deras symtom förvärras. De symtom som förekommer är vanligtvis specifika för de drabbade vävnaderna. Möjliga allmänna symtom är hosta, feber, trötthet, andfåddhet, huvudvärk, aptitlöshet, viktninskning eller svaghet (se avsnitt 4.8).

Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystem Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället med frekvensen "vanliga"

Paradoxal läkemedelsreaktion (Återkomst eller uppkomst av nya symtom på tuberkulos, fysiska och radiologiska tecken hos en patient som tidigare visat förbättring vid lämplig behandling mot tuberkulos benämns paradoxal reaktion, vilken diagnostiseras efter att man uteslutit dålig efterlevnad av behandlingen från patienten, läkemedelsresistens, biverkningar av antituberkulosbehandling, sekundära bakteriella infektioner/svampinfektioner.).*

*** Incidens av paradoxal läkemedelsreaktion: Lägre frekvens rapporteras som 9,2 procent (53/573) (data mellan oktober 2007 och mars 2010) och högre frekvens rapporteras som 25 procent (19/76) (data mellan 2000 och 2010).**

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar rifampicin

Varningar och försiktighet

Informera genast läkaren medan du tar detta läkemedel

- **Om dina symtom på tuberkulos återkommer eller förvärras (se 4. Eventuella biverkningar**

4. Eventuella biverkningar

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- **Paradoxal läkemedelsreaktion: Tuberkulossymtomen kan återkomma, eller så kan nya symtom uppstå efter en första förbättring under behandlingen. Paradoxala reaktioner har rapporterats så tidigt som två veckor och så sent som 18 månader efter påbörjad behandling mot tuberkulos. Paradoxala reaktioner är vanligtvis förknippade med feber, svullna lymfkörtlar (lymfadenit), andfåddhet och hosta. Patienter med paradoxal läkemedelsreaktion kan också uppleva huvudvärk, aptitlöshet och viktninskning.**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	november 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	5 januari 2026
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26 februari 2026