

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) rifampicinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Interakce s léčivými přípravky silně ovlivněnými schopností rifampicinu indukovat enzymy metabolizující léčiva a transportéry, jako jsou: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirotika: kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir.

Vzhledem k dostupným údajům o farmakokinetické interakci mezi rifampicinem a:

- antivirotikem k léčbě infekcí HCV – sofosbuvirem,
- antiretrovirotikem – kabotegravirem, fostemsavirem či lenakapavirem,
- lurasidonem,

která vede k významnému poklesu plazmatických koncentrací léčivých přípravků interagujících s rifampicinem, jež pravděpodobně povede ke ztrátě jejich terapeutického účinku, výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících rifampicin mají být provedeny odpovídající změny.

Paradoxní léková reakce

Na základě dostupných údajů o paradoxní lékové reakci při podávání rifampicinu, které pocházejí ze spontánních hlášení a odborné literatury, považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi rifampicinem a paradoxní lékovou reakcí přinejmenším za přiměřeně pravděpodobnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících rifampicin mají být provedeny odpovídající změny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se rifampicinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících rifampicin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

1. Interakce s léčivými přípravky silně ovlivněnými schopností rifampicinu indukovat enzymy metabolizující léčiva a transportéry, jako jsou: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirotika: kabotegravir, fostemsavir, lenacapavir.

Pokud je podobné nebo přesnější znění už obsaženo v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci, je třeba ponechat stávající znění.

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.3

Je třeba doplnit tuto kontraindikaci:

Rifampicin je kontraindikován s léčivými přípravky, které jsou silně ovlivněny jeho schopností indukovat enzymy metabolizující léčiva a transportéry, jako jsou: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirotika: kabotegravir, fostemsavir a lenacapavir (viz bod 4.5).

Bod 4.5

Je třeba doplnit tuto interakci:

Rifampicin je kontraindikován s léčivými přípravky, které jsou silně ovlivněny jeho schopností indukovat enzymy metabolizující léčiva a transportéry, jako jsou: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirotika: kabotegravir, fostemsavir a lenacapavir. V důsledku silné indukce CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 rifampicinem je pozorován významný pokles jejich plazmatických koncentrací, což pravděpodobně povede ke ztrátě jejich terapeutické účinnosti.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete rifampicin užívat

Neužívejte rifampicin:

jestliže v současné době užíváte některé z těchto léčiv:

- o **sofosbuvir – antivirotikum k léčbě infekce virem hepatitidy C,**
- o **kabotegravir, fostemsavir, lenacapavir – k léčbě infekce virem HIV,**
- o **lurasidon,**

neboť rifampicin může snižovat hladinu některých léčiv v krvi, včetně výše uvedených léčiv.

2. Paradoxní léková reakce

Pokud je podobné nebo přesnější znění už obsaženo v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci, je třeba ponechat stávající znění.

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění:

Paradoxní léková reakce

Po počátečním zlepšení tuberkulózy při antimykobakteriální léčbě se mohou příznaky opět zhoršit. U postižených pacientů bylo zjištěno klinické nebo radiologické zhoršení stávajících tuberkulózních lézí nebo vznik nových lézí. Tyto reakce byly pozorovány během několika prvních týdnů nebo měsíců po zahájení léčby tuberkulózy. Kultivace jsou obvykle negativní a tyto reakce obvykle neznamenaí selhání léčby.

Příčina této paradoxní reakce je stále nejasná, ale jako možná příčina se předpokládá přehnaná imunitní reakce. Existuje-li podezření na paradoxní reakci, je třeba v případě potřeby zahájit symptomatickou léčbu k potlačení přehnané imunitní reakce. Dále se doporučuje pokračovat v plánované kombinované léčbě tuberkulózy.

Pacientům je třeba doporučit, aby v případě zhoršení příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Příznaky, které se vyskytnou, se obvykle týkají postižených tkání. Možné celkové příznaky zahrnují kašel, horečku, únavu, dušnost, bolest hlavy, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti nebo slabost (viz bod 4.8).

Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ s frekvencí „časté“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek:

Paradoxní léková reakce (opětovný výskyt nebo objevení se nových příznaků tuberkulózy či fyzikálních a radiologických známek u pacienta, který předtím vykazoval zlepšení při vhodné léčbě tuberkulózy, se nazývá paradoxní reakce; tato reakce se diagnostikuje po vyloučení nedodržování léčby pacientem, rezistence na léčivý přípravek, nežádoucích účinků léčby tuberkulózy a sekundárních bakteriálních/plísňových infekcí).*

*** Incidence paradoxní lékové reakce: nižší frekvence – 9,2 % (53/573; údaje mezi říjnem 2007 a březnem 2010); vyšší frekvence – 25 % (19/76; údaje mezi lety 2000 a 2010).**

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete rifampicin užívat

Upozornění a opatření

Při užívání tohoto léčivého přípravku okamžitě informujte lékaře:

- **jestliže se příznaky tuberkulózy vrátí nebo zhorší (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky).**

4. Možné nežádoucí účinky

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- **Paradoxní léková reakce: Po počátečním zlepšení během léčby se příznaky tuberkulózy mohou vrátit nebo se mohou objevit nové příznaky. Paradoxní reakce byly hlášeny už po 2 týdnech, ale i až za 18 měsíců po zahájení léčby tuberkulózy. Paradoxní reakce jsou obvykle spojeny s horečkou, zduřením lymfatických uzlin (lymfadenitidou), dušností a kašlem. U pacientů s paradoxní lékovou reakcí se mohou vyskytnout také bolesti hlavy, ztráta chuti k jídlu a úbytek tělesné hmotnosti.**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	5. ledna 2026
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	26. února 2026