

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per rifampicina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Interazione con medicinali fortemente influenzati dal suo potenziale effetto induttivo sugli enzimi metabolizzanti i farmaci e sui trasportatori, quali: lurasidone, sofosbuvir e antiretrovirali: cabotegravir, fostemsavir, lenacapavir.

Alla luce dei dati disponibili sull'interazione farmacocinetica tra rifampicina e:

- l'antivirale per il trattamento delle infezioni da HCV: sofosbuvir,
- gli antiretrovirali: cabotegravir, fostemravir, lenacapavir,
- lurasidone,

che determina una significativa diminuzione delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali che interagiscono con rifampicina, con una conseguente possibile perdita del loro effetto terapeutico, il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti rifampicina debbano essere modificate di conseguenza.

Reazione paradossa al farmaco

Alla luce dei dati disponibili sulla reazione paradossa al farmaco associata alla rifampicina provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura scientifica, il PRAC ritiene che una relazione causale tra rifampicina e la reazione paradossa al farmaco sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti rifampicina debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su rifampicina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i rifampicina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

1. Interazione con medicinali fortemente influenzati dal suo potenziale effetto induttivo sugli enzimi metabolizzanti i medicinali e sui trasportatori, quali: lurasidone, sofosbuvir e antiretrovirali: cabotegravir, fostemsavir, lenacapavir.

Se nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo è già incluso un testo simile o più rigoroso, il testo attuale deve rimanere invariato.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.3

Deve essere aggiunta la seguente controindicazione:

La rifampicina è controindicata in caso di somministrazione di medicinali fortemente influenzati dal suo potenziale effetto induttivo sugli enzimi metabolizzanti i farmaci e sui trasportatori, quali: lurasidone, sofosbuvir e antiretrovirali: cabotegravir, fostemsavir e lenacapavir (vedere paragrafo 4.5).

Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta un'interazione, come di seguito riportato:

La rifampicina è controindicata in caso di somministrazione di medicinali fortemente influenzati dal suo potenziale effetto induttivo sugli enzimi metabolizzanti i farmaci e sui trasportatori quali: lurasidone, sofosbuvir e antiretrovirali: cabotegravir, fostemsavir e lenacapavir. È stata osservata una diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali a causa della potente induzione di CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 da parte della rifampicina, con una conseguente possibile perdita del loro effetto terapeutico.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere rifampicina

Non prenda rifampicina

Se sta attualmente assumendo uno dei seguenti medicinali:

- o **sofosbuvir – medicinale antivirale per il trattamento delle infezioni da virus dell'epatite C**
- o **cabotegravir, fostemsavir, lenacapavir – medicinali anti-HIV**
- o **lurasidone**

poiché rifampicina può ridurre i livelli ematici di diversi medicinali, tra cui quelli sopra elencati.

2. Reazione a farmaco paradossa

Se nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo è già incluso un testo simile o più rigoroso, il testo attuale deve rimanere invariato.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

Reazione paradossa al farmaco

Dopo un miglioramento iniziale della tubercolosi con la terapia antitubercolare, i sintomi possono peggiorare nuovamente. Nei pazienti interessati sono stati rilevati un peggioramento clinico o radiologico delle lesioni tubercolari esistenti o lo sviluppo di nuove lesioni. Tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della terapia per la tubercolosi. Le colture sono generalmente negative e tali reazioni generalmente non indicano un esito negativo del trattamento.

La causa di questa reazione paradossa non è ancora chiara, ma si sospetta che una possibile causa possa essere una reazione immunitaria esagerata. Nel caso in cui si sospetti una reazione paradossa, è opportuno avviare, se necessario, una terapia sintomatica per sopprimere la reazione immunitaria esagerata. Si raccomanda, inoltre, di proseguire la terapia combinata programmata per la tubercolosi.

Ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi immediatamente a un medico se i loro sintomi peggiorano. I sintomi che si manifestano sono generalmente specifici per i tessuti interessati. I possibili sintomi generali comprendono tosse, febbre, stanchezza, respiro corto, mal di testa, perdita di appetito, perdita di peso o debolezza (vedere paragrafo 4.8).

Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", con una frequenza "comune".

Reazione paradossa al farmaco (la recidiva o la comparsa di nuovi sintomi di tubercolosi, segni fisici e radiologici in un paziente che aveva precedentemente mostrato un miglioramento con un trattamento antitubercolare appropriato è chiamata reazione paradossa, che viene diagnosticata dopo aver escluso una scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente, resistenza ai farmaci, effetti indesiderati della terapia antitubercolare, infezioni batteriche/fungine secondarie).*

*** Incidenza di reazione paradossa al farmaco: la frequenza più bassa è riportata come pari al 9,2 % (53/573) (dati tra ottobre 2007 e marzo 2010) e la frequenza più elevata è riportata come pari al 25 % (19/76) (dati tra il 2000 e il 2010).**

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere rifampicina

Avvertenze e precauzioni

Informi immediatamente il medico durante l'assunzione di questo medicinale

- **se i sintomi della tubercolosi si ripresentano o peggiorano (vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati)**

4. Possibili effetti indesiderati

Comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10

- **Reazione paradossa al farmaco: i sintomi della tubercolosi possono ripresentarsi o possono manifestarsi nuovi sintomi dopo un miglioramento iniziale durante il trattamento. Sono state segnalate reazioni paradosse già dopo 2 settimane e fino a 18 mesi dopo l'inizio del trattamento antitubercolare. In genere le reazioni paradosse sono associate a febbre, linfonodi gonfi (linfadenite), respiro corto, e tosse. I pazienti con reazione paradossa al farmaco possono manifestare anche mal di testa, perdita di appetito, e perdita di peso.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 gennaio 2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26 febbraio 2026