

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EREMFAT® Sirup, 100 mg/5 ml, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Rifampicin

1 Flasche mit 28,2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1,2 g Rifampicin.

5 ml der zubereiteten Suspension zum Einnehmen enthalten 100 mg Rifampicin.

Sonstige Bestandteile: Enthält Sucrose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

EREMFAT® Sirup ist ein feines, hellbraunes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EREMFAT® Sirup wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

Zur Kombinationsbehandlung aller Formen der Tuberkulose, verursacht durch Erreger, die gegen Rifampicin empfindlich sind.

Zur vorbeugenden Behandlung von Meningokokkenträgern.

Die allgemein anerkannten Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen und speziell antimykobakteriellen Wirkstoffen bei der Behandlung mykobakterieller Infektionen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die Tuberkulosetherapie gelten die folgenden, Körpergewichts-bezogenen Dosierungen für eine 1 × tägliche Anwendung:

Siehe Tabelle oben

EREMFAT® Sirup ist aufgrund seiner Darreichungsform besonders für Kinder ≥ 3 Monate bis 6 Jahre geeignet.

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 6 Jahre stehen EREMFAT® Filmtabletten in den Wirkstoffstärken 150 mg, 300 mg, 450 mg und 600 mg zur Verfügung.

Kinder ≥ 3 Monate bis < 12 Jahre:
Eine Dosierung von 10–20 mg/kg KG Rifampicin entspricht folgender Menge EREMFAT® Sirup:

Siehe Tabelle unten

Kinder < 3 Monaten:
Aufgrund unzureichender Daten für den Wirkstoff Rifampicin kann für Kleinkinder unter 3 Monaten keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Ältere Patienten:
Siehe Abschnitt 4.4.

Altersgruppe	Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht (KG)	Zur Beachtung
Erwachsene ≥ 18 Jahre	10 (8–12)	Die Tagesdosis bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren sollte nicht unter 450 mg liegen und 600 mg nicht überschreiten.
Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre	10 (8–12)	Die Tagesdosis sollte 600 mg bei Jugendlichen ≥ 12 und < 18 Jahren nicht überschreiten.
Kinder ≥ 3 Monate bis < 12 Jahre	15 (10–20)	Die Tagesdosis sollte 600 mg bei Kindern ≥ 3 Monate und < 12 Jahre nicht überschreiten.

Intermittierende Therapie bei Tuberkulose:
Es wird empfohlen, die Medikamente zur Therapie der Tuberkulose täglich über den gesamten Therapiezeitraum zu verabreichen, da dieses Vorgehen eine maximale Therapiesicherheit garantiert.

Die intermittierende Therapie der Tuberkulose wird für Deutschland nicht empfohlen. Falls sich eine tägliche Medikamentengabe aus zwingenden Gründen nicht realisieren lässt, sollte die intermittierende Therapie nur in der Kontinuitätsphase und nur bei HIV-negativen Patienten mit voll medikamentensensibler Tuberkulose und als überwachte Therapie erfolgen.

Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis:
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre über 60 kg Körpergewicht und Erwachsene ≥ 18 Jahre:

2-mal täglich 600 mg über 2 Tage.
Hierfür steht EREMFAT® 600 mg, Filmtabletten in geeigneter Wirkstoffstärke zur Verfügung.

Kinder ≥ 3 Monate bis < 12 Jahre und Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre unter 60 kg Körpergewicht:

2 × 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 2 Tage.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei hepatischen Vorerkrankungen, wie einer überstandenen akuten Hepatitis, positivem Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder einem Alkoholabusus, kann EREMFAT® Sirup in normaler Dosierung angewendet werden. Eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 75 mg/d Rifampicin, welches bis auf 450–600 mg/d (Erwachsene) über 3–7 Tage gesteigert wird, sollte in Betracht gezogen werden. Wöchentliche bzw. mehrfach wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten sind nötig, da ein erhöhtes Risiko von Leberschädigungen besteht (siehe auch Abschnitt 4.4). Liegen die Serumtransaminasewerte bereits vor der Tuberkulosetherapie 3-fach über dem Normwert, sollte eine Therapie mit nur einem oder zwei hepatotoxischen Antituberkulotika erwogen werden. Bei

schweren Leberfunktionsstörungen ist EREMFAT® Sirup kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann EREMFAT® Sirup unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Dies gilt auch für Dialysepatienten (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei gleichzeitig vorliegender eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion:

Bei gleichzeitig vorliegender leichter Einschränkung der Leberfunktion (unter gleichzeitiger Beachtung zusätzlicher individueller Patientenmerkmale, siehe oben und Abschnitt 4.4) und eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Therapie mit Rifampicin unter Serumspiegelbestimmungen sowie engmaschiger Kontrolle der Leberfunktion durchgeführt werden.

Bei stärker eingeschränkter Leberfunktion ist Rifampicin unabhängig von der Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung nach Therapieunterbrechung:
Der Wiederbeginn der Gabe von EREMFAT® Sirup nach einer Therapieunterbrechung im Rahmen der täglichen Therapie der Tuberkulose sollte einschleichend erfolgen.

Erwachsene erhalten am ersten Tag 75 mg mit sukzessiver Steigerung auf bis zu 450–600 mg über 3–7 Tage. Zu Risiken bei Wiederaufnahme der Therapie mit Rifampicin (Flu-Syndrom) siehe auch Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Zubereitung

EREMFAT® Sirup wird mithilfe des beigefügten Messlöffels eingenommen. Ein ganzer Messlöffel entspricht einer Menge von 5 ml Sirup (100 mg Rifampicin), ein halber Messlöffel entspricht 2,5 ml Sirup (50 mg Rifampicin) und ¼ Messlöffel 1,25 ml Sirup (25 mg Rifampicin).

Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, wird empfohlen, die Rifampicin-Dosen auf nüchternen Magen, d.h. mindestens ½ Stunde vor oder 2 Stunden

Körpergewichtsbereich	mg Rifampicin	ml EREMFAT® Sirup (Δ × Messlöffel (ML))
2,5 kg – 5 kg	50	2,5 (Δ 1/2 ML)
5 kg – 10 kg	100	5 (Δ 1 ML)
10 kg – 20 kg	200	10 (Δ 2 ML)
15 kg – 30 kg	300	15 (Δ 3 ML)

nach der Mahlzeit mit Flüssigkeit einzunehmen. Bei eventueller Magenunverträglichkeit kann die Gabe auch nach einer leichten Mahlzeit erfolgen, ohne dass dadurch die Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt wird. Wegen der raschen bakteriellen Resistenzentwicklung bei Monotherapie ist Rifampicin mit Ausnahme der Meningitis-Prophylaxe immer Bestandteil einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Tuberkulose-Therapie

Bei der Tuberkulose-Therapie wird empfohlen, die Tagesgesamtdosis von Rifampicin zusammen mit den Kombinationspartnern in einer morgendlichen Einmalgabe einzunehmen.

Meningitis-Prophylaxe

Bei der Meningitis-Prophylaxe wird die Dosis 2-mal täglich über 2 Tage verabreicht. Informationen zur Herstellung der Suspension siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der Standardtherapie der Tuberkulose wird Rifampicin in der 8-wöchigen Initialphase mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antituberkulosemitteln wie Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol in der sich anschließenden 4-monatigen Kontinuitätsphase mit Isoniazid allein kombiniert. Therapieregime der Tuberkulose, in denen dem Ergebnis der Resistenztestung entsprechend die Kombinationspartner von Rifampicin modifiziert werden müssen, müssen in unterschiedlichem Ausmaß verlängert werden, so dass sich auch der Einsatz von Rifampicin verlängert.

Nur zur Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wird Rifampicin in Monotherapie in erhöhter Dosis über einen Zeitraum von nur 2 Tagen verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Rifamycine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C), Verschlussikterus, akute Hepatitis, Leberzirrhose, Gallengangsobstruktion.
- Gleichzeitige Therapie mit den Proteaseinhibitoren Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Tipranavir und Saquinavir – mit wie auch ohne Ritonavir (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Therapie mit dem potenziell leberschädigenden Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum Voriconazol (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Durch Rifampicin-Monotherapie wird eine rasche Resistenzentwicklung (Einstufen-Resistenz) bei Mykobakterien und anderen Erregern hervorgerufen (siehe Abschnitt 5.1). Um die Entwicklung und Verbreitung von Bakterienstämmen mit Rifampicin-Resistenz zu verhindern, ist Rifampicin immer mit mindestens einem weiteren Antibiotikum/Chemotherapeutikum zu kombinieren.

Lediglich zur Meningitis-Prophylaxe wird Rifampicin in einer hohen Dosis über nur 2 Tage (siehe Abschnitt 4.2) in Monotherapie angewendet.

Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5):

Aufgrund einer Induktion des arzneimittelabbauenden Systems kann Rifampicin den Metabolismus gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinflussen. Es ist auch eine Beeinflussung der Verstoffwechselung von Rifampicin selbst durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel möglich.

Bei Beginn, aber auch bei Beendigung einer Rifampicin-Therapie kann es daher notwendig werden, die Dosis gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, vor allem solcher mit enger therapeutischer Breite, anzupassen – abhängig vom Einfluss des Rifampicins auf deren Metabolismus (siehe Abschnitt 4.5).

Proteaseinhibitoren

Die gleichzeitige Therapie von Rifampicin mit Proteaseinhibitoren (sowohl in Form von Monoarzneimitteln als auch fixer Kombinationen, siehe Abschnitt 4.3) kann aufgrund der Cytochrom-P450-Induktion durch Rifampicin zu einer Reduktion der Plasmakonzentration und somit der AUC der Proteaseinhibitoren führen mit der Folge eines Versagens der antiretroviralen Therapie. Gleichzeitig ist das Potential für eine Lebertoxizität unterschiedlichen Ausmaßes für die einzelnen Substanzen und deren Kombinationen erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NNRTI)

Nevirapin

Die gleichzeitige Therapie von Rifampicin mit Nevirapin wird nicht empfohlen, da nur wenige klinische Daten zur Dosisanpassung von Nevirapin bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin verfügbar sind. Tritt bei Patienten, die mit Nevirapin behandelt werden, eine Tuberkuloseinfektion auf, sollte ein Therapieregime mit Rifabutin in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Etravirin

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Etravirin wird nicht empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, da die Anwendung von Etravirin nur in Kombination mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen ist, deren gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin wiederum kontraindiziert ist (siehe auch Abschnitt 4.5).

Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)

Die gleichzeitige Anwendung mit NRTIs wurde nicht für jeden Wirkstoff untersucht, da aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften der NRTIs in der Regel keine Wechselwirkungen zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.5).

Abacavir

Für die gleichzeitige Anwendung mit Abacavir (Elimination über UDP-Glucuronyltransferase 1A) wurde eine leichte Erniedrigung der Abacavir-Plasmaspiegel nachgewiesen, eine klinische Konsequenz ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.5).

Chemokinrezeptor-5-Antagonisten

Maraviroc

Für Maraviroc, den einzigen Vertreter dieser Klasse, muss bei gleichzeitiger Einnahme/Anwendung mit Rifampicin eine geeignete Dosisanpassung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Integrasehemmer

Raltegravir

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und Raltegravir kommt es zu verminderten Raltegravir-Plasmaspiegeln, in deren Folge die antivirale Wirkung verringert ist. Eine Dosiserhöhung von Raltegravir ist daher erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Paracetamol

Im Falle einer gleichzeitigen Verabreichung von Rifampicin und Paracetamol kann es zu einer Leberschädigung durch üblicherweise unschädliche Dosen von Paracetamol kommen. Die Verabreichung von Paracetamol unter Rifampicin-Therapie sollte daher nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung und unter besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Vitamin D

Rifampicin beeinträchtigt den Vitamin-D-Stoffwechsel. Symptome einer Erkrankung der Knochen sind erst bei längerer Rifampicin-Gabe (> 1 Jahr) zu erwarten; im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calcium-Spiegel, der Serum-Phosphat-Spiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Kontrazeption

Aufgrund der Wechselwirkung zwischen Rifampicin und Östrogen/Gestagen ist die empfängnisverhütende Wirkung oraler hormoneller Kontrazeptiva gestört. Unter der Therapie mit Rifampicin müssen andere, nicht hormonelle, kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatotoxizität, Unterernährung, Alkoholismus

Bei einer Therapie mit Rifampicin lässt sich in etwa 5–20 % der Behandelten ein Transaminasenanstieg feststellen. Verbleiben die Transaminasewerte < 100 U/l, kann es trotz Fortsetzung der Therapie wieder zur Normalisierung der Werte kommen. Bei Zunahme der Transaminasen über 100 U/l oder einem 2-fachen Anstieg der Bilirubin-konzentrationen über den Normwert und entsprechender klinischer Symptomatik ist ein sofortiges Absetzen des Rifampicins geboten, da tödliche Leberdystrophien beobachtet worden sind (siehe Abschnitt 4.8). Nach einer entsprechenden Therapiepause wird dann die erneute Gabe von Rifampicin unter Umständen wieder vertragen.

Bei leichteren oder chronischen Leberfunktionsstörungen darf Rifampicin nur mit besonderer Vorsicht und unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden. Bei Patienten mit Alkoholabusus ist aufgrund einer potenziellen Vorschädigung der Leber eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung durchzuführen.

Hinsichtlich des Auftretens eines Ikterus bzw. einer Hepatomegalie sind vor allem ältere Patienten und Patienten mit vorbestehenden Leberschäden, wie z. B. bei Alkoholabusus, gefährdet. Bei älteren und bei

unterernährten Patienten ist vor Therapiebeginn eine strenge Nutzen-Risiko-Ab-schätzung durchzuführen.

Bei allen Patienten, insbesondere jedoch bei den genannten Risikogruppen, sind während des Einsatzes der für die Therapie regime der Tuberkulose üblichen Kombinationspartner von Rifampicin wie Isoniazid und Pyrazinamid regelmäßige Leberenzym- und Bilirubinkontrollen durchzuführen, um eine mögliche Schädigung der Leber aufgrund des lebertoxischen Potentials der genannten Arzneimittel frühzeitig erkennen zu können.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei leichten Überempfindlichkeitsreaktionen wie beispielsweise Fieber, Hautrötungen, Pruritus oder Urtikaria kann nach einer Unterbrechung der Therapie und dem Abklingen der Symptome eine Weiterbehandlung möglich sein.

Beim Auftreten schwerwiegender Unverträglichkeitsreaktionen wie Thrombozytopenie, die sich eventuell auch als Nasenbluten äußern kann, Purpura, hämolytischer Anämie, Dyspnoe, asthmaartigen Anfällen, Schock und Nierenversagen und bei schweren allergischen Hautreaktionen mit blasenförmiger Abhebung der Haut (toxische epidermale Nekrolyse/Lyell Syndrom, exfoliative Dermatitis) ist Rifampicin sofort und endgültig abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8) und die erforderlichen Notfallmaßnahmen sind einzuleiten. Zerebrale Blutungen und Todesfälle wurden in Fällen berichtet, in denen die Rifampicin-Behandlung nach Auftreten einer Purpura fortgeführt oder wieder aufgenommen wurde.

Bei Wiederaufnahme einer Rifampicin-Behandlung nach kurzer oder längerer Unterbrechung oder bei intermittierender Therapie kann eine hyperergische Sofortreaktion mit Grippe-ähnlichen Symptomen (Flu-Syndrom), die mit gravierenden Komplikationen wie Schock oder Nierenversagen einhergehen können, eintreten (siehe Abschnitt 4.8).

Das Flu-Syndrom wird fast ausschließlich bei intermittierender bzw. nach nicht regelmäßiger Rifampicin-Einnahme beobachtet und tritt umso häufiger auf, je höher die einzelnen Dosen und je länger das dazwischenliegende Intervall waren.

Es tritt meist 3–6 Monate nach Beginn einer intermittierenden Therapie auf und äußert sich in Symptomen wie Kopfschmerzen und allgemeinem Schwächegefühl, Fieber, Schüttelfrost, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen. Die Symptome treten 1–2 Stunden nach der Einnahme auf und dauern bis zu 8 Stunden, in Einzelfällen darüber hinaus, an (siehe Abschnitt 4.8). Es kann in fast allen Fällen durch Wechsel von der intermittierenden auf die tägliche Rifampicin-Gabe zum Verschwinden gebracht werden.

Aus diesen Gründen muss bei Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung, beim Wechsel von der intermittierenden auf die tägliche Einnahme und bei Wiederholung der Therapie Rifampicin einschleichend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Patienten sollten über die Risiken eines unbegründeten eigenmächtigen Therapie-

abbruchs und vor allem über die Risiken eines Neubeginns der Therapie ohne ärztliche Kontrolle informiert werden.

Rifampicin und Porphyrie

Rifampicin besitzt eine porphyrinogene Wirkung. Die Anwendung bei Genträgern einer akuten, intermittierenden Porphyrie (AIP), einer Porphyria variegata (PV), einer hereditären Koproporphyrurie (HKP) bedarf besonderer Vorsichtsmaßnahmen. Die Reaktionen betroffener Patienten fallen sehr individuell aus und sind offensichtlich abhängig von der individuellen Zugehörigkeit zu einer der Risikogruppen und von dem Grad der Aktivierung in unterschiedlichen Phasen des hepatischen Porphyrie-Prozesses. Die Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel sollte durch Untersuchungen auf Porphyrinvorläufer und Porphyrine im Urin regelmäßig kontrolliert werden. In jedem Fall sollte der Rat eines Porphyrie-Experten eingeholt werden.

Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt

Während bzw. nach Abschluss der Therapie mit Rifampicin kann eine antibiotikaassoziierte Colitis (Pseudomembranöse Enterokolitis) auftreten, die lebensbedrohlich sein kann. In diesem Fall muss eine Beendigung der Gabe von Rifampicin in Abhängigkeit von der Indikation erwogen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert (s. a. Abschnitt 4.8).

Wirkung auf Körperflüssigkeiten

Rifampicin hat eine intensiv bräunlich-rote Eigenfarbe, wodurch es nach Einnahme des Arzneimittels mit diesem Wirkstoff zu einer Verfärbung von Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß, Tränenflüssigkeit und der Ausscheidungsprodukte Urin und Stuhl kommt. Hierdurch kann es z.B. zu einer dauerhaften gelborangen Verfärbung von weichen Kontaktlinsen und auch zur Verfärbung von Kleidung kommen.

Kontrolle der Nierenfunktion

Die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion (z.B. Serumkreatinin-Bestimmung) ist vor allem bei längerfristiger Anwendung von Rifampicin erforderlich.

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens, einer interstitiellen Nephritis sowie von Tubulusnekrosen während der Therapie mit Rifampicin wurde berichtet. Ein sofortiger und endgültiger Therapieabbruch ist in solchen Fällen erforderlich. Im Allgemeinen kommt es nach Absetzen der Therapie zu einer Normalisierung der Nierenfunktion.

Kontrolle des Blutbildes

Regelmäßige Blutbildkontrollen müssen ebenfalls durchgeführt werden, da unter Rifampicin-Therapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Blut und Blutbestandteile auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Schwangerschaft und postnatale Phase

Bei der Einnahme von Rifampicin in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann das Risiko postnataler Blutungen bei der Mutter aufgrund einer durch den Geburtsvorgang erhöhten Blutungsneigung und beim Neugeborenen aufgrund einer noch

unzureichenden Vitamin-K-Versorgung und dadurch unzureichender Produktion von Gerinnungsfaktoren erhöht sein. Daher sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes erforderlich sowie auch die Bestimmung der Gerinnungsparameter.

Eine Behandlung mit Vitamin K kann in solchen Fällen angezeigt sein.

Laborchemische Untersuchungen und Diagnostik

Mikrobiologische Bestimmungen von Vitamin B₁₂ und Folsäure sind nicht verwertbar.

Rifampicin kann kompetitiv die Bromsulphthaleinausscheidung hemmen und damit eine Leberfunktionsstörung vortäuschen. Der Bromsulphthalein-Test zur Prüfung der exkretorischen Leberfunktion kann daher während der Therapie mit Rifampicin nicht angewandt werden.

Rifampicin verursacht falsch-positive Ergebnisse im Immunoassay zur Bestimmung von Opiaten im Urin.

Röntgenkontrastmittel

Rifampicin kann die Gallenausscheidung von Röntgenkontrastmitteln, die für die Gallenblasen-Untersuchung verwendet werden, verzögern, ohne dass dies eine klinische Relevanz für die Untersuchung hat.

Meningokokken-Resistenz

Wegen möglicher Resistenzentwicklung der Meningokokken gegen Rifampicin sind Kontaktpersonen, die vorbeugend mit Rifampicin zwecks Verhinderung einer Meningokokken-Meningitis behandelt werden, sorgfältig bzgl. des Auftretens einer manifesten Meningitis zu überwachen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten EREM-FAT® Sirup nicht einnehmen.

5 ml gebrauchsfertiger Sirup enthalten 2,182 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,18 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

EREM-FAT® Sirup kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rifampicin beeinflusst den Metabolismus zahlreicher, gleichzeitig verabreichter Wirkstoffe, wobei mehrere Mechanismen als Ursache der Wechselwirkungen diskutiert werden:

- Rifampicin induziert das Cytochrom-P450-System der Leber. Die vermehrte Bildung des Isoenzymkomplexes CYP3A4 wird dabei über den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und in geringerem Maße über den Constitutive Androstane Rezeptor (CAR) vermittelt. Auch eine Reihe weiterer CYP-Isoenzyme werden durch Rifampicin induziert (z.B. CYP2A, CYP2B, CYP2C).
- Rifampicin erhöht die UDP-Glucuronosyltransferase 1 A, welche die Glucuronidierung einer Reihe von Substanzen in der Niere und Leber katalysiert.

– Rifampicin beeinflusst wahrscheinlich den Transport von Wirkstoffen aus der Zelle, vermittelt durch eine Wirkung auf das Transportprotein p-Glykoprotein.

Rifampicin selbst wird bei gleichzeitiger Gabe bestimmter anderer Wirkstoffe in seinem Metabolismus beeinflusst, so dass es zu einer Erhöhung oder Erniedrigung seiner Bioverfügbarkeit mit Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Rifampicin kommen kann.

Es sind daher in jedem Einzelfall die Wechselwirkungen mit den – auch zur Behandlung von Begleiterkrankungen – verabreichten Substanzen und der Verlauf der Grund- sowie der Begleiterkrankungen zu überprüfen und durch im jeweiligen Einzelfall geeignete Maßnahmen wie Drug Monitoring und klinische bzw. apparative Kontrollen zu überwachen. Gegebenenfalls kann eine Anpassung der Dosis der Begleitmedikation erforderlich werden. Insbesondere nach Beendigung der gleichzeitigen Rifampicin-Gabe muss auf die Notwendigkeit einer erneuten Dosisanpassung der Begleitmedikation geachtet werden.

Aufgrund der Vielzahl der Wechselwirkungen und der unterschiedlichen klinischen Konsequenz werden im Folgenden die nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand bekannten und klinisch relevanten Wechselwirkungspartner aufgeführt.

Siehe Tabelle unten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/
Kontrazeption:

Während der Therapie mit Rifampicin muss das Eintreten einer Schwangerschaft vermieden und daher eine sichere Kontrazeption

bestehen/durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft:

Rifampicin passiert die Plazenta, wobei die Konzentration im Fetus ca. 12–33 % der maternalen Blutkonzentration beträgt. Aufgrund einer verzögerten Elimination können in der Amnionflüssigkeit höhere Konzentrationen als im maternalen Blut bestehen. Die Angaben in der Literatur über die Teratogenität beim Menschen sind widersprüchlich. Die Beurteilung des teratogenen Risikos wird zusätzlich dadurch erschwert, dass Rifampicin meist in Kombination mit anderen Tuberkulostatika eingesetzt wird. Bisher sind 14 Fehlbildungsfälle bei 117 in den ersten 4 Schwangerschaftsmonaten exponierten Mutter-Kind-Paaren dokumentiert. Bei Neugeborenen wurden vermehrt Hypoprothrombinämien oder Blutungstendenzen beobachtet. Im Tierversuch wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einer bereits bestehenden Schwangerschaft darf Rifampicin während des ersten Trimenons nur bei unbedingter Notwendigkeit verordnet werden, da eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos nicht auszuschließen ist. Im zweiten und dritten Trimenon darf Rifampicin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bei Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann Rifampicin zu einer erhöhten Blutungsneigung bei Mutter und Neugeborenem führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung einer aktiven Tuberkulose in der Schwangerschaft mit Rifampicin ist aber grundsätzlich möglich. Die Patientin muss jedoch darüber aufgeklärt werden, dass eine Erhöhung des Missbildungsrisikos nach Rifampicin-Einnahme während der Frühschwangerschaft nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Bei einer unter Rifampicin-Therapie eingetretenen Schwangerschaft liegt keine Notwendigkeit für einen Schwangerschaftsabbruch vor.

Stillzeit:

Rifampicin wird in die Muttermilch ausgeschieden, allerdings wird angenommen, dass die durch den Säugling aufgenommenen Konzentrationen zu gering sind, um beim Säugling unerwünschte Wirkungen zu erzeugen.

Die Anwendung von EREMFAT® Sirup in der Stillzeit sollte dennoch nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Fertilität:

Die Fertilität war bei Ratten nach Behandlung mit Rifampicin nicht beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung einer Rifampicin-Therapie ist eine Veränderung der Leberwerte (v. a. Anstieg der Transaminasenaktivität) beschrieben, die in der Regel klinisch nicht relevant ist und sich unter fortgeführter Therapie zurückbildet. Sehr selten kann es aber auch zum Auftreten einer symptomati-

In **Spalte 1** werden Wirkstoffgruppen und/oder dazugehörige Wirkstoffe/Arzneimittel aufgeführt. Die Unterstreichungen kennzeichnen den durch Rifampicin beeinflussten Wirkstoff. Wird Rifampicin durch einen Wirkstoff beeinflusst, ist es durch einen Bindestrich getrennt in der ersten Spalte der Tabelle zusammen mit dem beeinflussenden Wirkstoff aufgeführt und unterstrichen. Sollte in einer Aufzählung kein Wirkstoff unterstrichen sein, handelt es sich hierbei um keine direkte Wechselwirkung bei der ein Wirkstoff beeinflusst wird, sondern hier wird zum Ausdruck gebracht, dass eine allgemeine Reaktion (z. B. Lebertoxizität) oder ein körpereigener Stoff durch diese Wechselwirkung beeinflusst werden.

In **Spalte 2** werden die gegenseitigen Auswirkungen der Wirkstoffgruppen/Wirkstoffe aufeinander beschrieben.

▲: Steigt

▼: Sinkt

AUC: Fläche unter der Kurve

C_{max} : Maximale Wirkstoffkonzentration im Blut

$t_{1/2}$: Halbwertszeit

In **Spalte 3** wird die klinische Konsequenz angegeben.

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
ACE-Hemmer		
Enalapril Spirapril	Plasmakonzentration der aktiven Metaboliten von Enalapril und Spirapril ▼	Überwachung des Blutdrucks, ggf. Dosisanpassung von Enalapril und Spirapril
Adsorbentien		
Aktivkohle-Rifampicin	Resorption von Rifampicin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Rifampicin möglich
Alpha-1-Antagonisten		
Bunazosin	Plasmakonzentration und AUC von Bunazosin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Bunazosin wahrscheinlich

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Analgetika		
<u>Diclofenac</u>	AUC und c_{\max} von Diclofenac ▼	Wirkungsverlust von Diclofenac möglich, Überwachung wird empfohlen
<u>Opioide-Rifampicin</u> (wie z.B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)	Metabolismus der Opioide wird durch Rifampicin beschleunigt, Bioverfügbarkeit von Rifampicin kann verringert sein	Zeitlich versetzte Einnahme wird empfohlen, enge Überwachung, Dosiserhöhung der Opioide u. U. notwendig
<u>Paracetamol</u>	Rifampicin kann den Abbau von Paracetamol beschleunigen, Hepatotoxizitätsrisiko ist erhöht	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung
Anästhetika		
<u>Alfentanil</u>	Elimination von Alfentanil ist beschleunigt (ca. 3-fach)	Wirkungsverlust von Alfentanil möglich, ggf. Dosisanpassung von Alfentanil notwendig
<u>Ropivacain</u>	Elimination von Ropivacain durch Aktivierung der CYP-Enzyme beschleunigt, $t_{1/2}$ und AUC von Ropivacain ▼	Geringer Einfluss auf die Qualität und Dauer der Lokalanästhesie (Wechselwirkung erst dann, wenn Ropivacain in den Blutkreislauf eintritt)
Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten		
<u>Losartan</u>	Elimination von Losartan und seinem aktiven Metaboliten durch Aktivierung der CYP-Enzyme durch Rifampicin beschleunigt, AUC von Losartan ▼ (um 35 %), $t_{1/2}$ Losartan ▼ (um 50 %), oraler Abbau von Losartan ist ebenfalls erhöht	Blutdruck sollte überwacht werden
Antihelminthika		
<u>Praziquantel</u>	Plasmakonzentration von Praziquantel ▼	Kontrolle der Praziquantelspiegel empfohlen
Antiarrhythmika		
<u>Amiodaron, Chinidin, Disopyramid, Lorcaïn, Propafenon, Tocainid</u>	Plasmakonzentration von Antiarrhythmika kann durch Rifampicin verringert sein	Herzrhythmuskontrolle angezeigt, ggf. Dosisanpassung der Antiarrhythmika notwendig
Antiasthmatika		
<u>Theophyllin</u>	Metabolismus von Theophyllin wird durch Rifampicin beschleunigt	Serumspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Theophyllin nötig
Antibiotika		
<u>Pyrazinamid</u>	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Überwachung der Leberfunktion
<u>Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) – Rifampicin</u>	Clearance von Rifampicin ist verringert, Plasmalevel, AUC und c_{\max} von Rifampicin erhöht	Gesteigerte Hepatotoxizität, Überwachung der Leberfunktion
<u>Clarithromycin</u>	Plasmakonzentration von Clarithromycin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Clarithromycin möglich
<u>Chloramphenicol, Doxycyclin</u>	Plasmakonzentration von Doxycyclin und Chloramphenicol ▼	Wirkungsverlust von Doxycyclin und Chloramphenicol, Dosiserhöhung von Doxycyclin und Chloramphenicol notwendig
<u>Ciprofloxacin, Moxifloxacin</u>	Elimination von Moxifloxacin und Ciprofloxacin beschleunigt	Keine Dosisanpassung notwendig
<u>Dapson</u>	Elimination von Dapson beschleunigt	Wirkungsverlust von Dapson möglich, ggf. Dosiserhöhung von Dapson
<u>Linezolid</u>	AUC und c_{\max} von Linezolid durch Rifampicin herabgesetzt	Wirkungsverlust von Linezolid möglich
<u>Metronidazol</u>	Elimination von Metronidazol beschleunigt, AUC ▼	Wirkungsverlust von Metronidazol möglich, ggf. Dosisanpassung von Metronidazol
<u>Telithromycin</u>	AUC ▼ (um 86 %), c_{\max} ▼ (um 79 %) von Telithromycin	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, eine Therapie mit Telithromycin sollte frühestens zwei Wochen nach Ende der EREMFAT® Sirup-Therapie erfolgen
Anticholinergika		
<u>Darifenacin</u>	Abbau von Darifenacin wird durch Rifampicin beschleunigt	Wirkungsverlust von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig
Antidepressiva		
<u>Amitriptylin, Nortriptylin</u>	Plasmakonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin ▼	Wirkungsverlust vom Amitriptylin und Nortriptylin möglich; Dosisanpassung von Amitriptylin und Nortriptylin möglicherweise notwendig
<u>Citalopram</u>	Abbau von Citalopram wird durch Rifampicin beschleunigt	Verschlechterung der Kontrolle der neurologischen Grunderkrankung möglich

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antidepressiva		
Mirtazapin	Erhöhte Clearance von Mirtazapin	Wirkungsverlust von Mirtazapin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Mirtazapin nötig
Sertralin	Metabolisierung von Sertralin ▲	Wirkungsverlust und verstärkte Angstsymptomatik möglich, ggf. Dosiserhöhung von Sertralin nötig
Antidiabetika		
Insulin und Derivate, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glinide, DPP4-Hemmer	Wirkung der Antidiabetika kann durch Rifampicin sowohl verstärkt als auch vermindert sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, ggf. Dosisanpassung der Antidiabetika notwendig
Antiepileptika		
Carbamazepin	Metabolismus von Carbamazepin wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepinspiegelbestimmung notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
Lamotrigin	AUC und $t_{1/2}$ von Lamotrigin ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Wirkungsverlust von Lamotrigin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Lamotrigin notwendig
Phenytoin	Metabolismus von Phenytoin wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, Bestimmung der Phenytoinplasmalevel, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin
Valproinsäure	Rifampicin erhöht die Clearance und verringert dadurch die Plasmakonzentration von Valproinsäure	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig
Antihistaminika		
Cimetidin, Ranitidin	Elimination von Cimetidin und Ranitidin beschleunigt	Wirkungsverlust von Cimetidin und Ranitidin möglich
Fexofenadin	Orale Elimination von Fexofenadin beschleunigt, verringerte Plasmakonzentration von Fexofenadin, aber terminale $t_{1/2}$ und renale Clearance unverändert	Wirkungsverlust von Fexofenadin möglich
Antikoagulantien		
Rivaroxaban	Plasmakonzentration von Rivaroxaban ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Dosiserhöhung von Rivaroxaban notwendig
Apixaban, Dabigatran	Plasmakonzentration von Apixaban und Dabigatran ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Phenprocoumon, Warfarin und andere Cumarine	Metabolismus wird durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Phenprocoumon, Warfarin und anderen Cumarinen möglich, engmaschige Kontrolle der Quick- und INR-Werte, insbesondere bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Phenprocoumon, Warfarin und anderen Cumarinen nötig
Antimykotika		
Caspofungin	Plasmakonzentration von Caspofungin ▼	Wirkungsverlust von Caspofungin, Dosiserhöhung von Caspofungin notwendig
Fluconazol	AUC, c_{max} und Plasmakonzentration von Fluconazol durch Rifampicin herabgesetzt	Alternatives Antimykotikum sollte verwendet werden, Wirkungsverlust von Fluconazol möglich, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Fluconazol nötig
Itraconazol, Ketoconazol	AUC, c_{max} und Plasmakonzentration von Itraconazol und Ketoconazol herabgesetzt	Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Voriconazol	C_{max} und AUC von Voriconazol um 93 % bzw. 96 % herabgesetzt	Therapieversagen → kontraindiziert (siehe 4.3)
Terbinafin	Clearance von Terbinafin ist erhöht	Dosisanpassung nicht notwendig
Antiprotozoika		
Atovaquon	Plasmakonzentration von Atovaquon ist um 52 % verringert	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Chinin	Elimination von Chinin beschleunigt, $t_{1/2}$ von Chinin ▼	Überwachung der Chininspiegel und kardiale Kontrolle notwendig, insbesondere auch bei Therapieende mit EREMFAT® Sirup, ggf. Dosiserhöhung von Chinin notwendig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antiprotozoika		
<u>Chloroquin</u>	Rifampicin kann Metabolismus von Chloroquin beschleunigen	Wirkungsverlust von Chloroquin möglich, enge Überwachung notwendig
<u>Mefloquin</u>	Plasmakonzentration von Mefloquin ▼ um 19 %	Wirkungsverlust von Mefloquin möglich, ggf. Dosisanpassung von Mefloquin notwendig, enge Überwachung auch nach Absetzen von EREMFAT® Sirup, Risiko der Mefloquin Resistenzentwicklung ▲
Beta-Blocker		
<u>Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nadolol, Talinolol, Teratolol</u> Möglicherweise andere Beta-Blocker, die hepatisch abgebaut werden	Plasmakonzentration von Beta-Blockern kann durch Rifampicin verringert sein	Kardiale Kontrolle angezeigt; ggf. Dosisanpassung der Beta-Blocker notwendig
Calciumantagonisten		
<u>Diltiazem, Lercanidipin, Manidipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nisoldipin, Verapamil</u>	Plasmakonzentration der Calciumantagonisten ▼	Wirkungsverlust der Calciumantagonisten möglich; sofern eine Dosisanpassung der Calciumantagonisten erforderlich ist, ist auf eine erneute Anpassung nach Absetzen von EREMFAT® Sirup zu achten
Chemokinrezeptor-5-Antagonist		
<u>Maraviroc</u>	C _{max} um 66 % und AUC um 63 % von Maraviroc durch Rifampicin herabgesetzt	Enge Überwachung nötig, Wirkungsverlust von Maraviroc möglich, Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich
COX-2-Inhibitoren		
<u>Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib</u>	Metabolismus von Celecoxib, Etoricoxib und Rofecoxib wird durch Rifampicin beschleunigt	Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Celecoxib, Etoricoxib und Rofecoxib nötig; auf eine erneute Anpassung nach Absetzen von EREMFAT® Sirup ist zu achten
Endothelinantagonisten		
<u>Bosentan</u>	Aufnahme und Metabolismus von Bosentan werden beeinflusst; zu Beginn der Therapie steigen die Bosentan-Talspiegel nach erster Rifampicin-Gabe verstärkt an, im steady-state überwiegt der Einfluss von Rifampicin auf den Metabolismus von Bosentan, wodurch die Plasmakonzentration verringert wird	Enge Überwachung, Leberfunktionstests notwendig
Entzündungshemmer		
<u>Sulfasalazin</u>	Verringerte Plasmakonzentration von Sulfapyridin, einem Metaboliten von Sulfasalazin	Wirkungsverlust von Sulfasalazin möglich, Überwachung notwendig
Glucocorticoide		
<u>Budesonid</u>	Plasmakonzentration von Budesonid kann durch Rifampicin verringert sein	Enge Überwachung, Wirkung von Budesonid kann herabgesetzt sein
<u>Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon</u>	Plasmakonzentration von Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon kann durch Rifampicin verringert sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Glucocorticoide bei Therapiebeginn und -ende erforderlich
Herzglykoside		
<u>Digitoxin, Digoxin</u>	Plasmakonzentration von Digitoxin und Digoxin kann durch Rifampicin verringert sein	Engmaschige kardiale Kontrolle und Serumspiegelbestimmung der Herzglykoside, ggf. Dosisanpassungen von Digitoxin und Digoxin notwendig
Hormonale Kontrazeptiva		
<u>Norethisteron, Mestranol, Ethinylestradiol</u>	Elimination von Kontrazeptiva durch Rifampicin beschleunigt	Reduzierte Wirksamkeit; zusätzliche nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen empfohlen, Abweichungen bei der Menstruation möglich
Hormone		
<u>Levothyroxin</u>	Plasmakonzentration von Levothyroxin ▼, Thyreotropinlevel ▲	Überwachung der Thyreotropinspiegel wird empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Levothyroxin bei Therapiebeginn und -ende mit EREMFAT® Sirup nötig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

EREMFAT® Sirup



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
5-HT₃-Antagonisten		
<u>Ondansetron</u>	Plasmakonzentration von Ondansetron ▼	Antiemetischer Effekt kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung von Ondansetron nötig
Hypnotika		
<u>Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon</u>	Plasmalevel von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon ▼	Wirkungsverlust von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon möglich, Überwachung nötig
Immunmodulatoren		
<u>Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff</u>	Wirkungsverlust des Impfstoffs (auch bei Anwendung gegen Blasenkarzinom)	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Interferon beta-1a</u>	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Enge Überwachung, Leberfunktionstests, wenn ALT > 5-fach über normal, wird eine Dosisreduktion von Interferon beta-1a empfohlen, welche nach Normalisierung der ALT-Werte wieder gesteigert werden kann
Immunsuppressiva		
<u>Azathioprin, Tacrolimus</u>	Elimination von Azathioprin und Tacrolimus durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Risiko einer Transplantatabstoßung besteht
<u>Ciclosporin, Everolimus, Temsirolimus</u>	Eliminierung von Ciclosporin, Everolimus und Temsirolimus wird durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Risiko einer Transplantatabstoßung besteht, wenn gleichzeitige Anwendung notwendig, dann enge Überwachung der Plasmalevel und Dosisanpassung von Ciclosporin, Everolimus und Temsirolimus
<u>Sirolimus, Mycophenolat</u>	Elimination von Sirolimus und Mycophenolat durch Rifampicin beschleunigt, c_{\max} ▼ und AUC ▼ von Sirolimus und Mycophenolat	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen; Risiko einer Transplantatabstoßung besteht; wenn gleichzeitige Anwendung notwendig, dann enge Überwachung der Plasmalevel und Dosisanpassung von Sirolimus und Mycophenolat erforderlich
<u>Leflunomid/Teriflunomid</u>	Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Leflunomid ist um ca. 40 % durch Rifampicin erhöht, durch die lange $t_{1/2}$ von Leflunomid Anreicherung möglich	Erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Immunsuppression und Myelosuppression, Leberenzyme und Bilirubin sollten vor Beginn der Leflunomidtherapie gemessen werden und dann mind. monatlich für die ersten 6 Monate der Therapie und dann im Abstand von 6–8 Wochen, Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder erhöhten Transaminasewerten (ALT > 2-fach normal) sollten Leflunomid nicht einnehmen, Therapieabbruch bei ALT > 3-fach normal, Eliminierung des aktiven Leflunomid-Metaboliten mit Cholestyramin oder Aktivkohle, wöchentliche Kontrollen, ggf. Waschung wiederholen
Integrasehemmer		
<u>Raltegravir</u>	AUC ▼, c_{\max} ▼ von Raltegravir	Wirkungsverlust von Raltegravir, Dosiserhöhung von Raltegravir ist erforderlich
Kontrastmittel		
<u>Röntgenkontrastmittel (z. B. für die Gallenblasenuntersuchung)</u>	Gallenausscheidung von Röntgenkontrastmitteln kann durch Rifampicin verzögert sein	Test sollte vor der morgendlichen Einnahme von EREMFAT® Sirup durchgeführt werden
Lipidsenker		
<u>Fluvastatin</u>	Metabolisierung von Fluvastatin wird durch Rifampicin beschleunigt, c_{\max} von Fluvastatin (um 59 %) ▼	Wirkungsverlust von Fluvastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Fluvastatin erforderlich
<u>Simvastatin</u>	Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Simvastatin durch Rifampicin verringert, c_{\max} (um 90 %) ▼, AUC (um 87 %) ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Simvastatin wahrscheinlich, bei Therapie: enge Überwachung, Dosisanpassung nötig
<u>Pravastatin</u>	Orale Bioverfügbarkeit von Pravastatin kann durch Rifampicin in einigen Patienten verringert sein	Wirkungsverlust von Pravastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Pravastatin erforderlich
<u>Atorvastatin</u>	Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Atorvastatin durch Rifampicin verringert, AUC (um 78 %) ▼	Wirkungsverlust von Atorvastatin möglich, enge Überwachung, Einnahme von EREMFAT® Sirup und Atorvastatin zum gleichen Zeitpunkt empfohlen um WW zu verringern
<u>Ezetimib</u>	Wirkung von Ezetimib kann durch Rifampicin herabgesetzt sein	Wirkungsverlust von Ezetimib möglich, enge Überwachung

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Neuroleptika		
<u>Clozapin, Quetiapin</u>	Plasmakonzentration von Clozapin und Quetiapin durch Rifampicin verringert	Wirkungsverlust von Clozapin und Quetiapin möglich; enge Überwachung des neurologischen Status erforderlich, Serumspiegelbestimmung von Clozapin und Quetiapin empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Clozapin und Quetiapin notwendig
<u>Haloperidol</u>	Metabolismus von Haloperidol wird durch Rifampicin beschleunigt	Wirkungsverlust von Haloperidol möglich; engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol
<u>Risperidon</u>	Plasmakonzentration von Risperidon ▼, AUC (um 72 %) ▼, c_{max} (um 50 %) ▼	Wirkungsverlust von Risperidon möglich, enge Überwachung erforderlich
Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)		
<u>Etravirin</u>	Nicht untersucht	Nur in Kombination mit kontraindizierten Proteaseinhibitoren zugelassen → kontraindiziert (siehe 4.3)
<u>Delavirdin, Nevirapin</u>	Plasmakonzentration und AUC von Delavirdin und Nevirapin herabgesetzt	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Reverse-Transkriptasehemmer → kontraindiziert (siehe 4.3)
<u>Efavirenz</u>	C_{max} und AUC von Efavirenz ist durch Rifampicin verringert, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Ggf. Dosiserhöhung von Efavirenz, enge Überwachung der Efavirenzspiegel, Leberfunktions-tests vor und während der Behandlung erforderlich
Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)		
<u>Abacavir</u>	Plasmakonzentration von Abacavir möglicherweise leicht durch Rifampicin reduziert	Klinische Relevanz nicht bekannt
<u>Zidovudin</u>	C_{max} (um 43 %) ▼ und AUC (um 47 %) ▼ von Zidovudin	Enge Überwachung der Zidovudininwirkung erforderlich, Wirkungsverlust möglich, wenn Zidovudin in einem funktionierenden antiretroviralen Therapieregime verwendet wird, ist die Dosisanpassung häufig nicht notwendig, Entscheidung sollte von einem HIV-Experten getroffen werden
Opioidantagonisten		
<u>Naltrexon</u>	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Osteoporosemittel		
<u>Cinacalcet</u>	Metabolisierung von Cinacalcet möglicherweise beschleunigt	Wirkungsverlust von Cinacalcet möglich, ggf. Dosisanpassung von Cinacalcet erforderlich
Phosphodiesterase-4-Hemmer		
<u>Roflumilast</u>	C_{max} und AUC von Roflumilast und Roflumilast N-Oxide sind durch Rifampicin herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte aufgrund der starken Interaktion mit Rifampicin vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Roflumilast
Proteaseinhibitoren		
<u>Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir</u>	Bioverfügbarkeit (AUC) der Proteaseinhibitoren ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Proteaseinhibitoren → kontraindiziert (siehe 4.3)
Selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)		
<u>Tamoxifen</u>	C_{max} und AUC von Tamoxifen sind durch Rifampicin, um 55 % bzw. 86 % herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Tamoxifen
<u>Toremifen</u>	C_{max} und AUC von Toremifen sind durch Rifampicin um 55 % bzw. 87 % herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, regelmäßige Messung der Elektrolyte, Blutbild, Leberfunktionstest, ggf. Dosisanpassung von Toremifen
Thrombozytenaggregationshemmer		
<u>Clopidogrel</u>	Rifampicin führt zu einer verstärkten Aktivierung und Wirkung von Clopidogrel	Enge Überwachung nötig, blutgerinnungshemmender Effekt von Clopidogrel wird verstärkt, erhöhte Blutungsneigung

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Tranquillanzien		
Benzodiazepine (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	Metabolismus der Benzodiazepine kann durch Rifampicin beschleunigt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
Buspiron	Plasmakonzentration und $t_{1/2}$ von Buspiron ▼	Anxiolytischer Effekt von Buspiron kann herabgesetzt sein, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Buspiron
Urikosurika		
Probenecid-Rifampicin	Plasmakonzentration von Rifampicin kann durch Probenecid in einigen Patienten erhöht sein, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Überwachung der Leberfunktionswerte
Vitamine		
Vitamin D	Plasmakonzentration von Vitamin D wird durch Rifampicin reduziert	Symptomatische Erkrankung der Knochen erst bei längerer Rifampicin-Gabe (> 1 Jahr) zu erwarten; im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calciumspiegel, der Serum-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich
Zytostatika		
Bendamustin	Plasmalevel von Bendamustin werden durch Rifampicin verringert, während die Plasmalevel der aktiven Metaboliten von Bendamustin durch Rifampicin erhöht werden	Enge Überwachung notwendig, erhöhte Konzentration der Bendamustin Metaboliten könnte zu einer veränderten Wirkung von Bendamustin führen und Risiko von Nebenwirkungen erhöhen
Bexaroten	Plasmakonzentration von Bexaroten kann möglicherweise durch Rifampicin verringert sein	Überwachung notwendig
Clofarabin	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung der Leberfunktion erforderlich
Gefitinib	Metabolisierung von Gefitinib wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Gefitinib erforderlich
Imatinib	AUC und c_{max} von Imatinib durch Rifampicin um 74 % bzw. 54 % verringert	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Imatinib wahrscheinlich
Irinotecan	Elimination von Irinotecan durch Rifampicin beschleunigt, AUC von Irinotecan (aktive Metaboliten) ▼	Wirkungsverlust von Irinotecan möglich, ggf. Dosisanpassung von Irinotecan erforderlich
Methotrexat	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Pazopanib	Metabolisierung von Pazopanib wird durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Pazopanib möglich
Thioguanin	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests notwendig

schen Hepatitis kommen, die in schweren Fällen einen tödlichen Verlauf haben kann. Weitere häufige Nebenwirkungen einer Rifampicin-Therapie sind Überempfindlichkeitsreaktionen sowie gastrointestinale Beschwerden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
 Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten: ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 11

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Folgende Symptome sind nach akuter Überdosierung beschrieben worden:

- Übelkeit, Erbrechen (Verfärbung des Mageninhalts), Juckreiz, Schmerzen im gesamten Abdomen, Cholestase
- Haut, Skleren sowie Schleimhäute können eine gelb-orange Verfärbung aufweisen
- andere Ausscheidungen sind möglicherweise verfärbt (Urin, Stuhl)
- bei extremer Überdosierung kann es zu Unruhe, Dyspnoe, Tachykardie, generalisierten Krämpfen und Atem- sowie Herzstillstand kommen.

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
			Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Hypoprolithrombinämie, hämolytische Anämie, disseminierte intravasale Koagulopathie		
Erkrankungen des Immunsystems					
	Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (Fieber, Erythema exsudativum multiforme, Pruritus, Urtikaria)		Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wie Atemnot, asthmaartige Anfälle, Lungenödem, andere Ödeme, bis hin zum anaphylaktischen Schock (siehe 4.4)	Lupus-ähnliches Syndrom ^a , Flu-Syndrom ^b , schwere allergische Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und exfoliative Dermatitis ^c	
Endokrine Erkrankungen					
			Menstruationsstörungen ^d , Addison-Krise bei Addison-Patienten		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
					Porphyrie (siehe 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen					
				Verwirrtheit, Psychosen	
Erkrankungen des Nervensystems					
				Ataxie, Konzentrationsunfähigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Parästhesien	
Augenerkrankungen					
			Sehstörungen, Visusverlust, Optikusneuritis		Bräunlich-rote Verfärbung der Tränenflüssigkeit ^e
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
	Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Diarrhö		Akute Pankreatitis (siehe auch 4.4)	Antibiotikaassoziierte Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis), <i>Clostridium difficile</i> -assoziierte Diarrhö (siehe 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen					
Erhöhung von Enzymaktivitäten wie SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyltranspeptidase		Ikterus, Hepatomegalie ^f	Erhöhung von Bilirubin im Serum	Akute Hepatitis (in schweren Fällen tödlicher Verlauf möglich)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
			Myopathien	Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
			Nierenfunktionsstörungen	Akutes Nierenversagen	Interstitielle Nephritis, Tubulusnekrosen
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					
					Postnatale Blutungen bei der Mutter und dem Neugeborenen ^g

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gefäßerkrankungen					
					Leukozytoklastische Vaskulitis

- ^a mit Fieber, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten antinukleärer Antikörper
- ^b in Zusammenhang mit intermittierender bzw. nach nicht regelmäßiger Rifampicin-Einnahme, ähnliche Symptomatik wie lupusähnliches Syndrom (siehe auch 4.4)
- ^c in Zusammenhang mit einer antituberkulösen Kombinationstherapie von Rifampicin und anderen Mitteln beobachtet, Reaktionen konnten nicht sicher einem Wirkstoff zugeordnet werden
- ^d infolge der Beeinflussung des Stoffwechsels der Steroidhormone durch Rifampicin
- ^e durch Eigenfarbe des Rifampicins bedingt und unbedenklich (siehe auch 4.4)
- ^f meist vorübergehender Natur
- ^g bei Anwendung während der letzten Schwangerschaftswochen (siehe auch 4.4 und 4.6)

Therapie von Intoxikationen

Nach oraler Aufnahme vermutlich toxischer Dosen von EREMFAT® Sirup ist sofort in geeigneter Weise für eine Eliminierung des Arzneimittels zu sorgen. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch. Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes sind notwendig (siehe Abschnitt 4.4). Durch Hämo- und Peritonealdialyse ist keine bedeutsame Minderung der Rifampicin-Serumkonzentration zu erzielen. Sofern erforderlich, sind allgemeine supportive Maßnahmen zur Erhaltung der vitalen Funktion einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Rifampicin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Ansamycine mit hauptsächlich Wirkung gegen Mykobakterien.

ATC-Code: J04AB02

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus beruht auf der Bindung an die bakterielle RNA-Polymerase und somit auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese.

Es werden sowohl intra- als auch extrazellulär gelegene Keime erfasst. Das Wirkungstimum liegt im neutralen oder alkalischen Milieu (meist extrazellulär), im sauren Bereich (intrazellulär oder in käsigem Gewebe) ist die Wirksamkeit geringer.

Der Wirktyp von Rifampicin ist bakterizid bei proliferierenden Keimen mit deutlich weniger Aktivität bei ruhenden Keimen.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gegenüber *Mycobacterium tuberculosis*

Rifampicin zeigt gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* einen konzentrationsabhängigen bakteriziden Effekt. Das Ausmaß der Bakterizidie hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) ab.

Resistenzmechanismus

Bei *M. tuberculosis* ist die Rifampicin-Resistenz assoziiert mit Mutationen im *rpoB*-Gen. Dieses Gen kodiert für die β -Unterein-

heit der DNA-abhängigen bakteriellen RNA-Polymerase. Die Mutation dieses Gens führt zur Einschnitt-Hochresistenz von *M. tuberculosis* gegen Rifampicin.

Es besteht eine Parallelresistenz mit Rifabutin und Rifapentin sowie weiteren chemisch verwandten Substanzen.

Auch bei Meningokokken ist das Auftreten einer Resistenz gegen Rifampicin auf Mutationen im *rpoB*-Gen zurückzuführen, wobei Rifampicin-resistente Isolate bisher selten auftraten.

Empfindlichkeitsprüfung

Nach DIN entsprechen für Tuberkulosebakterien 32,0 mg/l Rifampicin der niedrigsten Konzentration (oder: kritischen Konzentration) im Kulturmedium (Löwenstein-Jensen-Nährboden), bei der das Wachstum Resistenz gegen Rifampicin anzeigt. Diese kritische Konzentration liegt über der MHK und entspricht der klinischen Resistenz.

Für *Neisseria meningitidis* liegt laut EUCAST die kritische Konzentration, bei der *Neisseria meningitidis* noch sensitiv gegenüber Rifampicin ist, bei $\leq 0,25$ mg/l. Bei MHKs von $> 0,25$ mg/l gilt *Neisseria meningitidis* als resistent gegenüber Rifampicin (nur für die Meningitisprophylaxe).

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Tuberkulose

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz für die Erreger der Tuberkuloseerkrankung mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (u.a. *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanus*, *Mycobacterium microti*) gegenüber Rifampicin variiert örtlich und im Verlauf der Zeit. Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von 2,0% (2010), 2,1% (2011), 2,4% (2012), 3,6% (2013) sowie 3,4% für 2014 an. Dies bedeutet, dass die Erreger der Tuberkuloseerkrankung üblicherweise empfindlich gegenüber Rifampicin sind. In jedem Fall sollte bei der Wahl des Therapieregimes eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Neisseria meningitidis

Antibiotikaresistenzen (nach Kriterien des CLSI) gegen Rifampicin traten nach Daten

des NRZ für Meningokokken (2007) bei *Neisseria meningitidis* nicht auf.

Neisseria meningitidis ist gegenüber Rifampicin üblicherweise empfindlich (RKI, Nationales Referenzzentrum).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das halbsynthetische Antibiotikum Rifampicin gehört zur Gruppe der Ansamycine. Es ist gegenüber der Ausgangsverbindung Rifamycin SV durch eine Substitution in der 3-Position des Naphthalin-Grundgerüsts charakterisiert. Hierdurch entsteht aus der nur parenteral anwendbaren Muttersubstanz eine oral verfügbare Verbindung mit verlängerter Halbwertszeit.

Resorption

Rifampicin wird aus dem Gastrointestinaltrakt nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Rifampicin sinkt von 93% nach der ersten Einzelgabe auf 68% nach dreiwöchiger Therapie. Diese Reduktion lässt auf die Induktion eines „First-Pass-Effektes“ schließen.

Zwei Stunden nach oraler Gabe von 450 mg Rifampicin sind maximale Konzentrationen im Serum von 5–13 mg/l zu finden. Die Werte können individuell stark schwanken und können außerdem durch Wechselwirkungspartner beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit kann zu einer Reduktion der C_{max} um 25–30%, der AUC um 6–23% und einer Verdopplung der t_{max} führen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 70–90%. Der Wirkstoff weist eine gute Zell- und Gewebepenetration auf, die sich in dem hohen Verteilungsvolumen von über 1 l/kg widerspiegelt. In der Leber sind bis über 20-fach höhere Konzentrationen, in den Nieren bis 5-fach höhere Konzentrationen als im Serum zu finden.

Rifampicin ist beim pH-Wert des Blutes nur zu etwa 25% negativ ionisiert, daher ist aufgrund der guten Lipidlöslichkeit die schnelle Verteilung aus dem Blutplasma in andere Körperflüssigkeiten und Gewebe teilweise begründet.

Im Muskelgewebe können 50–70 % und im Knochen 10–20 % der Serumkonzentration erreicht werden. Im käsig veränderten Kaverninhalt bleiben die Konzentrationen unterhalb der Serumwerte. Geringere Konzentrationen als im Serum finden sich im Liquor cerebrospinalis (10–85 %), in der Pleura-Flüssigkeit (5–40 %), im Sputum (bis zu 20 %) und im Speichel (bis 15 %). In Schweiß und Tränen ist Rifampicin nur in Spuren nachweisbar.

Rifampicin passiert die Placentaschranke und die im Fetalblut erzielten Konzentrationen entsprechen etwa $\frac{1}{3}$ der mütterlichen Blutkonzentration. In der Amnionflüssigkeit tritt ebenfalls eine Anreicherung des Rifampicin auf (siehe Abschnitt 4.6). Die Passage der Blut-Milch-Schranke führt zu Konzentrationen in der Muttermilch, die bei etwa 10–25 % der Blutkonzentration liegen.

Biotransformation

Rifampicin wird beim Menschen in der Leber in 25-Desacetyl-Rifampicin als Hauptmetabolit umgewandelt. Als Ergebnis einer Induktion der mikrosomalen P450-Enzyme nimmt die Metabolisierungsrate im Laufe der wiederholten Verabreichung von Rifampicin zu, was zu einer Verschiebung der renalen Exkretion zu Gunsten der biliären Ausscheidung führt. Gleichzeitig verkürzt sich durch diesen Prozess die Serumhalbwertszeit. Die mikrobiologische Aktivität des Hauptmetaboliten ist nicht ausreichend untersucht.

Elimination

Die initiale Halbwertszeit von Rifampicin kann zwischen 3–6–16 Stunden betragen. Sie wird durch den enterohepatischen Kreislauf der Substanz beeinflusst. Durch die oben beschriebene Enzyminduktion nimmt die Halbwertszeit im Verlauf der ersten Behandlungswochen ab. Rifampicin und sein Hauptmetabolit 25-Desacetyl-Rifampicin werden hauptsächlich auf hepatobiliärem Weg ausgeschieden (etwa 70–80 % der totalen Clearance). Etwa 10–15 % der applizierten Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden, wobei die Anteile an Rifampicin und 25-Desacetyl-Rifampicin gleich hoch sind. Die renale Clearance erreicht etwa $\frac{1}{8}$ der glomerulären Filtrationsrate.

Linearität

Rifampicin weist eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Plasmakonzentrationen erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert (siehe Abschnitt 4.2).

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Elimination von Rifampicin wird durch Funktionsstörungen der Niere nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.2).

Dialysierbarkeit

Durch Hämo- und Peritonealdialyse wird keine bedeutsame Minderung der Rifampicin-Serumkonzentrationen erzielt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Mutagenität und Kanzerogenität

Rifampicin war negativ in bakteriellen Tests zur Genotoxizität. *In-vitro*-Tests an Human- und anderen Säugerzellen ergaben jedoch widersprüchliche Ergebnisse, ebenso bisher durchgeführte *in-vivo*-Tests. Das mutagene Potential von Rifampicin kann auf der Grundlage von bisher durchgeführten Studien nicht abschließend beurteilt werden. Lebenszeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine relevanten Hinweise hinsichtlich eines karzinogenen Potentials von Rifampicin.

Reproduktionstoxizität

In diesbezüglichen Studien traten bei Ratten ab 100 mg/kg/Tag fetotoxische Effekte und bei Ratten und Mäusen ab 150 mg/kg/Tag Missbildungen auf (ZNS, Spina bifida, Anencephalie, Gaumenspalten). Die Fertilität und die peri- und postnatale Entwicklung waren bei Ratten nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Carmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Polysorbat 80, Schokoladen-Aroma, Natriumbenzoat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt im unversehrten Behältnis 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die zubereitete Suspension ist im Kühlschrank 7 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern. Die zubereitete Suspension im Kühlschrank (2 °C–8 °C) lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art: Braunglasflasche mit Schraubverschluss aus Plastik.

OP mit 1 Flasche mit 28,2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (ergibt 60 ml der fertigen Suspension zum Einnehmen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wichtiger Hinweis für die Zubereitung der Suspension!

Die Einnahme soll nur nach Zubereitung einer Suspension erfolgen. Hierzu wird die Trockensubstanz in der Flasche bis zum Markierungsstrich mit Wasser gefüllt und

sofort kräftig geschüttelt, bis der Inhalt gleichmäßig gemischt ist.

Nach Absetzen des Schaumes noch einmal bis zur Markierungslinie auffüllen und gut durchmischen.

Vor jeder Einnahme kräftig schütteln!

Die zubereitete Suspension ist rot-braun mit Schokoladengeruch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6061616.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.08.2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt