

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rifoldin 300 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 300 mg Rifampicin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Rote Hartgelatinekapseln mit dem Aufdruck „R-300“. Die Kapseln enthalten ein rotbraunes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Tuberkulose: Zur Therapie aller Formen und Stadien der Tuberkulose, deren Erreger gegen Rifampicin empfindlich sind. Gleichzeitig mit Rifampicin soll immer mindestens noch ein weiteres Arzneimittel gegen Tuberkulose gegeben werden.

– Lepra: bei multibazillärer und paucibazillärer Lepra zur Konversion des infektiösen zum nicht infektiösen Zustand. Gleichzeitig mit Rifampicin soll mindestens eine weitere antilepromatöse Substanz verabreicht werden.

– Methicillin-resistente Staphylokokken-Infektionen (MRSA) und schwerwiegende Staphylokokken-Infektionen: In solchen Fällen soll zusätzlich ein geeignetes Antibiotikum verabreicht werden.

– Brucellose: In diesem Fall soll zusätzlich Doxycyclin bzw. bei Kindern unter 8 Jahren Trimethoprim/Sulfamethoxazol verabreicht werden.

– Meningokokken-Träger: Behandlung von asymptomatischen Trägern von *N. meningitidis*, um die Meningokokken aus dem Nasopharynx zu eliminieren (Rifampicin ist aufgrund einer möglicherweise raschen Resistenzbildung zur Behandlung von Meningokokken-Infektionen nicht geeignet).

– Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis: Rifampicin ist aufgrund einer möglicherweise raschen Resistenzbildung zur Behandlung von Meningokokken-Infektionen nicht geeignet.

– Prophylaxe der Hämophilus-influenzae-Meningitis: Behandlung von asymptomatischen Trägern von *H. influenzae* und als Chemoprophylaxe von exponierten Kindern im Alter von 4 Jahren und jünger. Rifampicin ist aufgrund einer möglicherweise raschen Resistenzbildung zur Behandlung von Hämophilus-influenzae-Infektionen nicht geeignet.

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tuberkulose

Bei der Behandlung der Tuberkulose soll immer mindestens noch ein weiteres Arzneimittel gegen Tuberkulose verabreicht werden.

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre:

Allgemeine Dosierungsrichtlinien:

8–12 mg Rifampicin/kg Körpergewicht, d. h.,

- Patienten unter 50 kg erhalten 450 mg Rifampicin täglich,
- Patienten mit 50 kg oder schwerer erhalten 600 mg Rifampicin täglich.

Kinder über 3 Monate und Jugendliche bis 14 Jahre:

Dosierung: 15 (10–20) mg/kg Körpergewicht täglich, jedoch maximal 600 mg/Tag.

Für Kinder unter 3 Monaten kann aufgrund fehlender Daten keine Dosierungsempfehlung ausgesprochen werden.

Kurzzeittherapie

Im Allgemeinen soll die Behandlung 6 (bis 9) Monate lang durchgeführt werden und zumindest 3 Monate lang in der Kultur kein Erreger mehr nachweisbar sein.

Bei Patienten, die nicht zur Compliance veranlasst werden können, kann nach 1–2

Monaten eine intermittierende Therapie mit 600 mg/Tag 2- bis 3-mal wöchentlich unter strenger ärztlicher Überwachung durchgeführt werden.

Die 6-monatige Behandlung besteht üblicherweise aus einer initialen zwei Monate dauernden Phase von Rifampicin, Isoniazid und Pyrazinamid. Falls indiziert, ist ein weiteres Arzneimittel gegen Tuberkulose, z. B. Streptomycin oder Ethambutol, während der ersten 2 Monate zu verabreichen.

In der Weiterführungsphase werden Rifampicin und Isoniazid täglich oder 2- oder 3-mal wöchentlich unter strenger ärztlicher Überwachung für 4 Monate oder länger angewendet.

Kontaktieren Sie einen medizinischen Experten für Tuberkulose für die Behandlung von arzneimittelresistenten Organismen.

Die 9-monatige Behandlung besteht üblicherweise aus Rifampicin und Isoniazid. Falls indiziert, ist eine weitere Substanz, z. B. Ethambutol, während der ersten 2–3 Monate zu verabreichen.

Langzeittherapie

Bei Ausbildung von resistenten Stämmen und bei der Therapie von extrapulmonaler Tuberkulose kann eine längere Behandlung mit anderen Arzneimitteln erforderlich sein.

Behandlung der Tuberkulose bei zusätzlicher HIV-Infektion

Im Allgemeinen soll die Behandlung 9 Monate lang durchgeführt werden oder zumindest 6 Monate lang in der Kultur kein Erreger mehr nachweisbar sein.

Lepra

Die empfohlene tägliche Einmaldosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, d. h., Patienten unter 50 kg erhalten 450 mg täglich, Patienten mit 50 kg oder schwerer erhalten 600 mg täglich.

Gleichzeitig mit Rifampicin soll mindestens eine weitere antilepromatöse Substanz verabreicht werden.

Methicillin-resistente Staphylokokken-Infektionen

600–1200 mg täglich, verteilt auf 2–4 Einzeldosen. Gleichzeitig mit Rifampicin soll zusätzlich mindestens ein anderes Antibiotikum verabreicht werden.

Schwere Staphylokokken-Infektionen

Erwachsene:

600–1200 mg täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen im Abstand von 12 Stunden. Gleichzeitig mit Rifampicin soll zusätzlich ein weiteres Antibiotikum verabreicht werden.

Neugeborene, Säuglinge und Kinder < 1 Jahr:

5–10 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich.

Kinder > 1 Jahr:

10 mg/kg Körpergewicht (maximal 600 mg) zweimal täglich.

Bei schweren (jedoch nicht lebensgefährlichen tiefliegenden) Staphylokokken-Infektionen soll gleichzeitig mit Rifampicin zusätzlich mindestens noch ein anderes Antibiotikum verabreicht werden.

Brucellose

Erwachsene:

Einmal täglich 600–900 mg abends. Gleichzeitig mit Rifampicin soll Doxycyclin über 5–7 Wochen lang verabreicht werden.

Kinder > 8 Jahre:

10–15 mg/kg Körpergewicht/Tag Rifampicin aufgeteilt in 1 bis 2 Einzeldosen (maximal 600 mg), plus Doxycyclin.

Kinder < 8 Jahre:

10–15 mg/kg Körpergewicht/Tag Rifampicin aufgeteilt in 1 bis 2 Einzeldosen, plus Trimethoprim und Sulfamethoxazol.

Meningokokken-Träger

Erwachsene:

Für Erwachsene wird empfohlen, 600 mg Rifampicin zweimal täglich während 2 Tagen (600 mg alle 12 Stunden) oder 600 mg Rifampicin einmal täglich während 4 Tagen zu verabreichen.

Kinder und Säuglinge:

Die Dosis darf 600 mg/Dosis nicht überschreiten.

Kinder und Säuglinge über 1 Monat: 10 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden während 2 Tagen oder alle 24 Stunden während 4 Tagen.

Neugeborene unter 1 Monat: 5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden während 2 Tagen oder alle 24 Stunden während 4 Tagen.

Hämophilus-influenzae-Träger

Für Mitglieder eines Haushaltes, die einer H.-influenzae-Erkrankung ausgesetzt sind, und welche mit einem Kind mit 4 Jahren oder jünger in Kontakt stehen, wird folgende Dosierung empfohlen:

Alle Mitglieder (einschließlich des Kindes) erhalten einmal täglich 20 mg/kg Körpergewicht Rifampicin (jedoch maximal 600 mg/Tag) während 4 Tagen, Neugeborene (1 Monat) erhalten 10 mg Rifampicin/kg Körpergewicht/Tag während 4 Tagen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei stärker eingeschränkter Leberfunktion ist Rifampicin kontraindiziert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll eine Tagesdosis von 8 mg Rifampicin/kg Körpergewicht nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Dies gilt auch für Dialysepatienten.

Ältere Patienten:

Zur Dosierung bei älteren Patienten liegen keine ausreichenden Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Früh- und Neugeborene:

In dieser Altersgruppe sind wegen der Unreife der Leber Abbau und Ausscheidung von Rifampicin deutlich verzögert. Mit erhöhten Serumspiegeln im Vergleich zu Erwachsenen und eventuell mit Kumulation ist zu rechnen. Die angegebene Richtdosis soll daher nicht überschritten werden.

Dosisanpassung nach einer Therapieunterbrechung:

Der Wiederbeginn der Gabe von Rifoldin nach einer Therapieunterbrechung hat einschleichend zu erfolgen. Am 1. Tag wird bei Erwachsenen mit 150 mg behandelt, dann auf 300 mg am 2. Tag und auf 450 mg am 3. Tag gesteigert. Ab dem 4. Tag ist die Behandlung in der üblichen Dosierung fortzusetzen. Kontrolle der Nierenfunktion und eventuell Gabe von Corticoiden sind empfehlenswert. Hinweise für Dosisanpassung bei anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um eine ungestörte Resorption zu gewährleisten, soll Rifoldin auf nüchternen Magen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) mindestens eine halbe Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei eventueller Magenunverträglichkeit kann die Gabe auch nach einer leichten Mahlzeit erfolgen, ohne dass dadurch die Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt wird.

Antazida können die Resorption von Rifampicin verringern. Rifoldin soll daher zumindest 1 Stunde vor der Anwendung eines Antazidums eingenommen werden.

Für Kinder unter 6 Jahren sind feste orale Darreichungsformen nicht geeignet. Für diese Altersgruppe sind andere/besser geeignete Darreichungsformen erhältlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rifamycine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Leberfunktionsstörungen wie Verschlussikterus, Hepatitis, Leberzirrhose,
- gleichzeitige Anwendung mit Saquinavir/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5),
- Porphyrie (siehe Abschnitt 4.4),
- gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon (siehe Abschnitt 4.5).

Um weitere Informationen über die möglichen Kontraindikationen bei Rifampicin zu erhalten, sind bei einer gemeinsamen Verabreichung mit anderen Arzneimitteln auch deren Fachinformationen zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rifoldin darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei leichten Leberfunktionsstörungen und/oder chronischen Lebererkrankungen bzw. bei Alkoholkranken (strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung erforderlich),
- bei leichten Überempfindlichkeitsreaktionen. Nach Rückgang der Symptome infolge einer Unterbrechung der Therapie kann eine Weiterbehandlung erwogen werden,
- bei Wiederaufnahme einer Rifampicin-Behandlung nach kurzer oder längerer Unterbrechung. Eine hyperergische Sofortreaktion, z. B. mit Schock oder Nierenversagen, kann eintreten. Es wird empfohlen, bei Wiederbeginn der Therapie eine einschleichende Dosierung zu wählen (siehe Abschnitt 4.2).

- bei gleichzeitiger Gabe von Antiepileptika, Benzodiazepinen und Paracetamol (siehe Abschnitt 4.5),
- Rifampicin kann eine hepatische Porphyrie (Porphyria cutanea tarda) induzieren. Bei entsprechend veranlagten Personen ist daher Vorsicht geboten.

Warnhinweise

Leber

Rifampicin wurde mit Leberfunktionsstörungen in Verbindung gebracht. Werden Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion mit Rifampicin behandelt, ist daher eine strikte medizinische Überwachung notwendig. Die Leberfunktion (insbesondere AST und ALT) muss vor Beginn der Therapie und während der Behandlung alle 2–4 Wochen überprüft werden. Treten Zeichen eines Leberzellschadens auf, soll Rifampicin abgesetzt werden.

Bei der Behandlung mit Rifampicin wurden Fälle von leichter bis schwerer Cholestase berichtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn Symptome wie Juckreiz, Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gelbfärbung der Augen oder Haut oder dunkler Urin auftreten. Wenn die Cholestase bestätigt ist, sollte Rifampicin abgesetzt werden.

Bei einer Therapie mit Rifampicin lässt sich bei ca. 5–20 % der Patienten ein Transaminasenanstieg bzw. bereits am Anfang der Therapie eine Hyperbilirubinämie feststellen. Oft kommt es trotz Fortsetzung der Therapie wieder zur Normalisierung der Werte, daher ist ein einzelner Bericht von mäßig erhöhtem Bilirubin und/oder Transaminasen allein kein Grund, die Therapie abzubrechen. Diese Entscheidung sollte erst nach wiederholter Bestimmung dieser Werte gefällt werden. Dabei ist der zeitliche Verlauf und Schweregrad der Erkrankung im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Patienten und dem Verlauf der Serumwerte dieser Parameter zu berücksichtigen. Bei Zunahme der Transaminasen über 100 U/l, Anstieg der Bilirubinkonzentration oder entsprechender klinischer Symptomatik ist sofortiges Absetzen der Behandlung geboten, da es zu einer tödlichen Leberdystrophie kommen kann. Nach längerer Pause wird die erneute Gabe von Rifampicin von den meisten Patienten wieder vertragen. Wegen der hepatotoxischen Nebenwirkungen sind unter jeder Therapie mit Rifampicin regelmäßige Bilirubin- und Leberenzymkontrollen notwendig.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Es gab Berichte über ILD oder Pneumonitis bei Patienten, die Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose erhalten (siehe Abschnitt 4.8). ILD/Pneumonitis ist eine potenziell tödliche Erkrankung. Eine sorgfältige Beurteilung aller Patienten mit akutem Einsetzen und/oder unerklärlicher Verschlechterung pulmonaler Symptome (Dyspnoe begleitet von trockenem Husten) und Fieber sollte vorgenommen werden, um die Diagnose von ILD/Pneumonitis zu bestätigen. Bei Diagnose von ILD/Pneumonitis ist Rifampicin im Falle schwerer Manifestationen dauerhaft abzusetzen (respiratorische Insuffizienz und akutes respiratorisches Distress-Syndrom) und eine geeignete Behandlung bei Bedarf zu initiieren.

Immunologische Reaktionen/Anaphylaxie

Wegen der Möglichkeit immunologischer Reaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.8), die bei intermittierender Therapie (weniger als 2–3 Mal pro Woche) auftreten, sollten die Patienten genau überwacht werden. Sie sollten vor der Unterbrechung des Dosierungsschemas gewarnt werden, da diese Reaktionen auftreten können.

Ein „Flu-like-Syndrom“ tritt meist 3–6 Monate nach Beginn einer intermittierenden Therapie auf. Die Symptome treten 1–2 Stunden nach der Rifampicin-Anwendung auf und dauern bis zu 8 Stunden an. Das „Flu-like-Syndrom“ kann in fast allen Fällen durch Wechsel von der intermittierenden auf die tägliche Gabe zum Verschwinden gebracht werden. Corticoidschutz kann nützlich sein. Die Patienten sind über die Risiken eines unbegründeten eigenmächtigen Therapieabbruchs und vor allem über die Risiken eines Neubeginns der Therapie ohne ärztliche Kontrolle zu informieren.

Paradoxe Arzneimittelwirkung

Nach anfänglicher Verbesserung der Tuberkulose unter Therapie mit Rifoldin, können sich die Symptome wieder verschlechtern. Bei den betroffenen Patienten wurde eine klinische oder radiologische Verschlechterung bestehender tuberkulöser Läsionen oder die Entwicklung neuer Läsionen festgestellt. Solche Reaktionen wurden innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der Tuberkulose-Therapie beobachtet. Die Kulturen sind in der Regel negativ, und solche Reaktionen deuten in der Regel nicht auf ein Versagen der Behandlung hin.

Die Ursache für diese paradoxe Reaktion ist noch unklar, eine übersteigerte Immunreaktion wird aber als mögliche Ursache vermutet. Bei Verdacht auf eine paradoxe Reaktion sollte erforderlichenfalls eine symptomatische Therapie zur Unterdrückung der überschießenden Immunreaktion eingeleitet werden. Des Weiteren wird die Fortsetzung der geplanten Tuberkulose-Kombinationstherapie empfohlen.

Patienten sollten angewiesen werden, bei einer Verschlechterung ihrer Symptome sofort einen Arzt zu konsultieren. Die auftretenden Symptome sind gewöhnlich spezifisch für das betroffene Gewebe. Mögliche allgemeine Symptome sind Husten, Fieber, Müdigkeit, Atemlosigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Schwäche (siehe Abschnitt 4.8).

DRESS

Schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Todesfälle, wie das DRESS-Syndrom (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) wurden während der Behandlung mit einer Antituberkulose-Therapie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber, Lymphadenopathie oder biologische Abnormitäten (einschließlich Eosinophilie, Leberabnormitäten) vorhanden sein können, auch wenn kein Hautausschlag zu sehen ist. Wenn solche Anzeichen oder Symptome vorhanden sind, muss der Patient angehalten werden, sofort seinen Arzt aufzusuchen.

Rifoldin muss abgesetzt werden, wenn keine alternative Ursache für die Symptome gefunden werden kann.

Schwere bullöse Reaktionen

Es wurden unter Rifampicin Fälle von schweren bullösen Reaktionen, wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), berichtet. Wenn Symptome oder Anzeichen von AGEP, SJS, oder TEN auftreten, muss die Behandlung mit Rifampicin sofort beendet werden.

Schwerwiegende Komplikationen

Beim Auftreten schwerwiegender Komplikationen wie Thrombozytopenie, Purpura, hämolytischer Anämie, Dyspnoe, asthmaartigen Anfällen, Schock und Nierenversagen ist Rifoldin sofort und endgültig abzusetzen.

Vorsichtsmaßnahmen

Vor der Tuberkulose-Behandlung von Erwachsenen sollen die Leberenzyme (einschließlich Cholestaseparameter, Bilirubin, Serumkreatinin) sowie das komplette Blutbild (einschließlich der Thrombozyten) bestimmt werden. Bei Kindern sind diese Untersuchungen dann notwendig, wenn erschwerende Umstände bekannt sind oder ein klinischer Verdacht darauf besteht.

Während der Behandlung sind zumindest monatliche Kontrollen der genannten Parameter erforderlich und mit Nebenwirkungen assoziierte Symptome abzuklären (entsprechende Follow-up-Kontrollen, einschließlich Labortests, sind gegebenenfalls durchzuführen).

Die enzyminduzierenden Eigenschaften von Rifampicin können den Metabolismus endogener Substrate, einschließlich adrenaler Hormone, Schilddrüsenhormone und Vitamin D, erhöhen. Unter einer Behandlung mit Rifampicin kann es daher zu einer Reduktion der Vitamin-D-Serumspiegel kommen. Eine prophylaktische Vitamin-D-Gabe in üblicher Dosierung sollte in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang sind dann entsprechende Kontrollen erforderlich (z. B. Calcium-Serumspiegel, Phosphat-Serumspiegel, Überwachung der Nierenfunktion).

Durch Störung der Porphyrinsynthese (Defekt der Uroporphyrinogen-Decarboxylase, Aktivierung der Uroporphyrinogen-I-Synthetase) kann eine Porphyria cutanea tarda ausgelöst werden, bei der hinsichtlich der Symptomatik eine Photodermatose im Vordergrund steht. Einzelfallberichte haben bei Patienten mit Porphyrie die Aktivierung der Delta-Aminolaevulinsäure-Synthetase als Ursache einer Verschlechterung der Porphyrie assoziiert. In diesen Fällen ist Rifoldin sofort abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Vor Behandlungsbeginn sollen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass sich Zähne, Sputum, Schweiß, Urin und Tränen (daher auch weiche Kontaktlinsen permanent) durch Rifampicin gelb, orange, rot oder braun verfärben können.

Die Wirkung hepatotoxischer Substanzen kann durch Rifampicin verstärkt werden. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Alkoholismus oder Unterernährung muss daher der therapeutische Nutzen der Behandlung gegen die möglichen Risiken sorgfältig abgewogen werden.

Bei älteren Menschen oder Patienten mit schlechtem Ernährungszustand ist während der Therapie die Leberfunktion sorgfältig zu überwachen.

Bei Langzeittherapie sind wegen der Gefahr einer Optikusneuritis regelmäßige ophthalmoskopische Kontrollen erforderlich.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollten Schwangerschaftstests durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft früh zu erkennen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Nach Absetzen der Behandlung sollte die Kontrazeption 3 Monate lang weitergeführt werden. Um während der Behandlung mit Rifoldin eine Schwangerschaft sicher zu verhindern, müssen nicht hormonelle Kontrazeptionsmaßnahmen zusätzlich zu den hormonellen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Daher ist in diesen Fällen Rifoldin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. mit Vancomycin, oral, 4-mal 250 mg) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Rifampicin kann eine Vitamin-K-abhängige Koagulopathie (Blutgerinnungsstörung) und schwere Blutungen verursachen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit besonderem Blutungsrisiko wird eine Überwachung des Auftretens von Koagulopathie empfohlen. Eine ergänzende Vitamin-K-Verabreichung sollte gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden (Vitamin-K-Mangel, Hypoprothrombinämie).

Resistenzentwicklung

Um die Entwicklung und die Verbreitung von Mykobakterienstämmen mit Resistenzen gegen Antituberkulotika, im vorliegenden Fall mit Rifampicin-Resistenz, zu verhindern, ist – wie alle anderen Antituberkulotika – auch Rifampicin immer mit mindestens einem weiteren Antibiotikum/Chemotherapeutikum zu kombinieren.

Dosisanpassung von anderen Arzneimitteln

Rifampicin ist ein gut charakterisierter und potenter Induktor von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern und könnte daher die gleichzeitige Arzneimittel-exposition, Sicherheit und Wirksamkeit verringern oder erhöhen (siehe Abschnitt 6). Daher sollte den Patienten geraten werden, ohne ärztlichen Rat keine anderen Arzneimittel einzunehmen.

Opiate, Anticholinergika und bentonithaltige PAS-Präparate vermindern die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichtem Rifampicin. Daher muss Rifoldin zumindest 4 Stunden vor diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Induktion von Arzneimittel metabolisierenden Enzymen und Transportern:

Rifampicin ist ein gut charakterisierter und potenter Induktor von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern. Zu den Enzymen und Transportern, die Berichten zufolge von Rifampicin beeinflusst werden, gehören die Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4, UDP-Glucuronyltransferasen (UGT), Sulfotransferasen, Carboxylesterasen und Transporter, einschließlich P-Glykoprotein (P-gp) und Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2). Die meisten Arzneimittel sind Substrate für einen oder mehrere dieser Enzym- oder Transporter-Wege, und diese Wege können gleichzeitig durch Rifampicin induziert werden. Daher kann Rifampicin den Metabolismus beschleunigen und die Aktivität bestimmter gleichzeitig verabreichter Arzneimittel verringern oder die Aktivität eines gleichzeitig verabreichten Prodrugs erhöhen (wenn eine metabolische Aktivierung erforderlich ist) und es hat das Potenzial, klinisch relevante Wechselwirkungen mit vielen Arzneimitteln und über viele Arzneimittelklassen hinweg hervorzurufen (Tabelle 1). Um optimale therapeutische Blutspiegel aufrechtzuerhalten, müssen die Dosierungen von Arzneimitteln möglicherweise angepasst werden, wenn die Verabreichung von Rifampicin gleichzeitig begonnen oder abgesetzt wird.

Die folgende Tabelle enthält Beispiele für den Induktionseffekt von Rifampicin auf die Exposition ausgewählter Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transporter-Substrat-Arzneimittel.

Tabelle 1: Wirkung von Rifampicin auf andere Arzneimittel oder Arzneimittelklassen

Arzneimittel oder Arzneimittelklasse	Wechselwirkungen Wirkung von Rifampicin
Antiretrovirale Arzneimittel (z. B. Zidovudin, Saquinavir, Indinavir, Nevirapin, Etravirin, Efavirenz)	Die gleichzeitige Therapie mit Rifampicin und Saquinavir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Therapie mit Rifampicin reduziert die AUC von Protease-Inhibitoren (um 35–92 %), was zum Versagen der antiviralen Therapie führt und das Potenzial für Lebertoxizität erhöht.
Antivirale Hepatitis-C-Arzneimittel (z. B. Daclatasvir, Simeprevir, Sofosbuvir, Telaprevir)	Rifampicin reduziert die AUC von antiviralen Hepatitis-C-Arzneimitteln (um 48–92 %). Die gleichzeitige Verabreichung ist zu vermeiden.
Systemische hormonelle Kontrazeptiva einschließlich Östrogene und Progestagene	Rifampicin reduziert die systemische Verfügbarkeit von oralen Kontrazeptiva. Die Zuverlässigkeit des Kontrazeptivums kann dadurch beeinträchtigt sein und menstruelle Unregelmäßigkeiten sind möglich. Es werden zusätzliche nicht hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen während der Rifampicin-Behandlung empfohlen.
Enalapril	Abnahme der Enalaprilat-Konzentration (aktiver Metabolit von Enalapril). Wenn der klinische Zustand des Patienten darauf hinweist, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen.
Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Mexiletin, Chinidin, Propafenon, Tocainid)	Rifampicin senkt die AUC von Antiarrhythmika (um 25–87 %). Ein beschleunigter Wirkungsverlust infolge ist möglich. Myokardiale Überwachung ist angezeigt. Eine Steigerung der Einzeldosis oder einer Verkürzung des Dosierintervalls kann nötig sein.
Antiöstrogene (z. B. Tamoxifen, Toremifen)	Rifampicin reduziert die AUC von Antiöstrogenen (um 87 %) und bewirkt einen Abfall der Serumspiegel.
Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Risperidon, Clozapin, Quetiapin, Aripiprazol)	Die Serumspiegel von Haloperidol können herabgesetzt sein. Eine Dosisanpassung von Haloperidol kann nötig sein. Die Wirksamkeit von Aripiprazol kann durch starke CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin) reduziert werden.
Orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin und andere)	Rifampicin reduziert die AUC oraler Antikoagulanzen (um 74 % bei S-Warfarin).

Cumarine)	Eine Dosisanpassung des Antikoagulans kann erforderlich sein. Eine Überwachung der Quick-Werte ist anzuraten, besonders beim Absetzen der Rifampicin-Therapie, da ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wenn die möglicherweise zu hohe Antikoagulans-Dosis nicht angepasst wird.
Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol bzw. Caspofungin und Terbinafin)	Rifampicin reduziert die Antimykotika-AUC (um 23–88 %). Die Serumspiegel von Azol-Antimykotika können subtherapeutisch sein. Nach zweiwöchiger wiederholter Anwendung von Rifampicin waren die Talspiegel von Caspofungin 30 % niedriger im Vergleich zu Erwachsenen, die Caspofungin allein erhielten.
Barbiturate/Benzodiazepine (z. B. Diazepam)	Die metabolische Clearance wird durch Rifampicin beschleunigt (um 60–98 %).
Betarezeptorenblocker (z. B. Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol, möglicherweise auch Alprenolol, Atenolol, Carvedilol, Celiprolol, Talinolol)	Rifampicin reduziert die AUC von Betablockern. Die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung muss durch initial engmaschige Überwachung der erwünschten klinischen Wirkung der Betablocker eruiert werden.
Schlafmittel (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon)	Die Serumspiegel von Schlafmitteln können deutlich reduziert sein. Rifampicin senkt die AUC (um 27–82 %).
Kalziumkanalblocker (z.B. Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Buspiron)	Rifampicin senkt die AUC von Kalziumkanalblockern (um 64–93 %). Ein Wirkungsverlust ist möglich. Die Halbwertszeit und der anxiolytische Effekt von Buspiron sind reduziert.
Chloramphenicol	Senkung der Serumkonzentration von Chloramphenicol.
Clarithromycin	Reduzierte Plasmakonzentration von Clarithromycin und Zunahme der Konzentration von Clarithromycin-Metaboliten.
Kortikosteroide (z. B. Cortison, Hydrocortison, Fludrocortison, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon)	Herabgesetzte AUC (um 48–66 %) und erhöhte Clearance (45–91 %) von Prednisolon. Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden kann herabgesetzt sein (Achtung: Addison-Krise bei Addison-Krankheit). Der Erfolg der Behandlung kann bei Asthma-Patienten, die Kortikoide benötigen, beeinträchtigt sein.
Herzglykoside (z. B. Digitoxin, Digoxin)	Rifampicin reduziert den Serumspiegel von Herzglykosiden (um 30–54 %). Die extrarenale Elimination von Digoxin kann bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion stärker sein. Die Überwachung der Digoxin- und Digitoxin-Serumspiegel wird empfohlen.
Clofibrat	Rifampicin kann eine Absenkung der Serumspiegel von Clofibrat bewirken.
Dapson	Rifampicin kann die Elimination von Dapson beschleunigen und zu einem Anstieg des Hydroxylaminmetaboliten führen, verantwortlich für unerwünschte Wirkungen einschließlich Methämoglobinämie, hämolytische Anämie, Agranulozytose und Hämolyse. Die Anpassung der Dosis kann für Dapson notwendig sein und eine Überwachung hämatologischer unerwünschter Ereignisse erfordern.
Doxycyclin, Linezolid, Metronidazol	Herabgesetzte Verfügbarkeit (z. B. AUC um 50 % bei Doxycyclin reduziert).
Fluorochinolone	Rifampicin reduziert die AUC von Fluorochinolonen (Perfloxacin um 35 %, Moxifloxacin um 30 %).
Orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione [z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon], Gliclazid, Repaglinid, Glimepirid, Nateglinid)	Rifampicin reduziert die AUC von oralen Antidiabetika (um 22–65 %): Als Ergebnis des beschleunigten Metabolismus kann Rifampicin den blutzuckersenkenden Effekt von Sulfonylharnstoffen herabsetzen. Eine Überwachung der Blutspiegel und möglicherweise eine Neubestimmung der antidiabetischen Dosis werden empfohlen.
Immunsuppressiva (z. B.	Rifampicin reduziert die AUC von Immunsuppressiva (um 33–60 %). Zum Beispiel das Risiko einer Transplantatabstoßung.

Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat, Everolimus, Azathioprin)	
Levothyroxin	Rifampicin kann die Levothyroxin-Serumspiegel senken.
Losartan	Die Serumspiegel von Losartan können reduziert sein (AUC um 35 % und Halbwertszeit um 50 % reduziert, orale Clearance um 44 % erhöht).
Narkotische Analgetika (z. B. Oxycodon, Fentanyl, Morphin)	Rifampicin reduziert die AUC von narkotischen Analgetika (um 28–86 %). Die Morphin-Plasmakonzentrationen können durch Rifampicin reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morphin sollte während und nach der Behandlung mit Rifampicin überwacht und die Dosierungen von Morphin angepasst werden.
Methadon	Rifampicin reduziert die orale Bioverfügbarkeit von Methadon von 70 % auf 50 %. Es können während der Rifampicin-Therapie Entzugssymptome auftreten.
Praziquantel	Rifampicin kann eine Senkung der Serumspiegel von Praziquantel bewirken, möglicherweise auf subtherapeutische Spiegel.
Mefloquin	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Mefloquin reduzieren.
Chinin	Die Clearance von Chinin ist durch die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin erhöht (um das 6,9-fache mit 600 mg Rifampicin täglich) und die Chinin-Verfügbarkeit (AUC) und die Halbwertszeit sind reduziert. Daraus resultierend ist die Wirksamkeit herabgesetzt.
Selektive 5-HT3-Rezeptorantagonisten (z. B. Ondansetron)	Rifampicin kann eine Absenkung der Serumspiegel von Ondansetron bewirken. (AUC und Halbwertszeit von oral verabreichtem Ondansetron um 65 % bzw. 38 % reduziert, orale Bioverfügbarkeit von 60 % auf 40 % reduziert).
Durch CYP3A4 metabolisierte Statine (z. B. Simvastatin)	Rifampicin reduziert die AUC von Simvastatin (um 87 %), die Wirksamkeit kann abgeschwächt sein.
Telithromycin	Rifampicin reduziert die AUC von Telithromycin um 86 %.
Theophyllin	Rifampicin reduziert die Verfügbarkeit von Theophyllin (erhöhte Clearance um 40 %, reduzierte AUC um 27 % und reduzierte Halbwertszeit um 30 %). Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Die Theophyllinspiegel müssen regelmäßig kontrolliert werden, besonders nach Absetzen von Rifampicin.
Trizyklische Antidepressiva (z. B. Nortriptylin)	In Einzelfällen wurde eine deutliche Reduktion der Serumspiegel dieser Substanzen während der gleichzeitigen Behandlung mit Rifampicin gefunden. Eine Dosisanpassung des Antidepressivums kann erforderlich sein.
Amlodipin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und Amlodipin kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe.
Antirheumatika (Celecoxib, Etoricoxib, Diclofenac, Leflunomid)	Herabgesetzte Verfügbarkeit.
Atovaquon	Herabgesetzte Verfügbarkeit.
Isoniazid	Rifampicin fördert die Bildung hepatotoxischer Isoniazid-Metaboliten. Das trifft besonders auf die langsamen Isoniazid-Acetylierer zu. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin und Isoniazid kann bei Patienten, deren Leber schon vor der Behandlung beschädigt war, zu häufigeren und schwerwiegenderen Leberfunktionsstörungen führen. Daher ist in solchen Fällen und bei stark unterernährten Patienten besondere Vorsicht und eine entsprechende Überwachung angezeigt.
Bunazosin	Die Therapie mit Rifampicin bewirkt einen Abfall der Plasmakonzentration und der AUC von Bunazosin.
Cimetidin	Die Wirksamkeit von Cimetidin kann durch Rifampicin vermindert sein.

Cinacalcet	Eine Dosiserhöhung von Cinacalcet kann bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin notwendig sein.
Clopidogrel	Rifampicin induziert CYP2C19 stark, was sowohl zu einer erhöhten Konzentration des aktiven Metaboliten von Clopidogrel als auch zu einer Hemmung der Blutplättchen führt, was insbesondere das Blutungsrisiko erhöhen kann. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Clopidogrel und Rifampicin abgeraten werden.
Darifenacin	Rifampicin erniedrigt wahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4 die Plasmakonzentration von Darifenacin.
Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan)	Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Serumkonzentration und AUC von Bosentan.
H ₁ -Antihistaminika (Fexofenadin)	Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Serumkonzentration und zur erhöhten Clearance von Fexofenadin.
Lokalanästhetika (Ropivacain)	Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der AUC und zur erhöhten Clearance von Ropivacain.
Muskelrelaxanzien (Tizanidin)	Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Serumkonzentration von Tizanidin.
Paracetamol	Die gleichzeitige Anwendung von Paracetamol mit Rifampicin kann das Risiko einer Hepatotoxizität erhöhen.
Vitamin D (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise)	Unter einer Behandlung mit Rifampicin kann es zu einer Reduktion der Vitamin-D-Serumspiegel kommen. Eine prophylaktische Gabe in üblicher Dosierung sollte in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang sind dann Kontrollen erforderlich (z. B. Calcium-Serumspiegel, Phosphat-Serumspiegel, Überwachung der Nierenfunktion).
Zytostatika (Ifosfamid, Imatinib, Irinotecan, Bexaroten, Dasatinib)	Rifampicin bewirkt einen leichten Anstieg der Irinotecan-Clearance und einen Abfall der AUC-Werte für die aktiven Metaboliten. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Imatinib können der Metabolismus von Imatinib erhöht und die Plasmakonzentrationen von Imatinib signifikant vermindert werden.
Halothan	Während gleichzeitiger Verabreichung von Halothan und Rifampicin ist die Hepatotoxizität erhöht. Wenn eine gemeinsame Verabreichung nicht vermieden werden kann, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.
Mifepriston	Es konnte gezeigt werden, dass Rifampicin die AUC von Mifepriston um das 6,3-fache und seine Metaboliten 22-Hydroxy-Mifepriston und N-Demethyl-Mifepriston um das 20-fache bzw. das 5,9-fache verringert. Daher kann eine verminderte Wirksamkeit erwartet werden, wenn Mifepriston zusammen mit Rifampicin angewendet wird. Falls eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Dosis von Mifepriston erhöht werden.
Lurasidon	Es wurde gezeigt, dass 600 mg Rifampicin die Exposition von Lurasidon im Vergleich zur Anwendung von Lurasidon allein deutlich reduziert. Lurasidon darf nicht gleichzeitig mit Rifampicin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 2: Wirkung anderer Arzneimittel oder Arzneimittelklassen auf Rifampicin

Arzneimittel oder Arzneimittelklasse	Wechselwirkungen Wirkung auf Rifampicin
Ketoconazol	Ketoconazol reduziert die Serumkonzentration von Rifampicin.
Atovaquon	Bei gleichzeitiger Gabe erhöht sich die Rifampicin-Konzentration im Serum.
Antazida	Durch eine gemeinsame Verabreichung mit Antazida kann die Resorption von Rifampicin beeinträchtigt sein. Daher muss darauf geachtet werden, ein Intervall von mindestens 1 Stunde zwischen der Einnahme von Rifampicin und dem Antazidum einzuhalten.
Cotrimoxazol	Die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol kann zu einer Verminderung der Rifampicin-Clearance führen, wodurch sich der Rifampicin-Serumspiegel

	erhöht und das Hepatotoxizitätsrisiko steigt.
Probenecid	Die gleichzeitige Gabe von Probenecid und Rifampicin kann zu erhöhten Rifampicin-Serumkonzentrationen führen.

Die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Antibiotika (z.B. Cefazolin und andere Cephalosporine), die eine Vitamin-K-abhängige Koagulopathie verursachen, sollte vermieden werden. Dies kann zu schweren Gerinnungsstörungen, eventuell mit tödlichem Ausgang (besonders bei hohen Dosen), führen.

Wechselwirkungen mit Labortests:

Mikrobiologische Bestimmungen von Vitamin B₁₂ und Folsäure sind bei Vorliegen therapeutischer Rifampicin-Serumspiegel nicht verwertbar. Daher müssen andere Testsysteme verwendet werden. Rifampicin kann kompetitiv die Bromsulphophthaleinausscheidung hemmen und damit eine Leberfunktionsstörung vortäuschen. Der Bromsulphophthaleintest zur Prüfung der exkretorischen Leberfunktion kann daher während der Therapie mit Rifampicin nicht angewandt werden.

Rifoldin kann die biliäre Ausscheidung von Kontrastmitteln zur Gallenblasenuntersuchung verzögern. Diese Tests sollen daher vor der morgendlichen Verabreichung von Rifoldin durchgeführt werden.

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

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Täglicher Genuss von Alkohol scheint eine höhere Inzidenz von Rifampicin-induzierter Hepatotoxizität und einen erhöhten Metabolismus von Rifampicin herbeizuführen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Rifampicin überwindet die Plazentabariere und ist im Nabelschnurblut nachweisbar. Vor Beginn der Therapie muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen und während der Behandlung, sowie 3 Monate darüber hinaus, eine sichere Kontrazeption (nicht hormonelle Kontrazeptionsmaßnahmen zusätzlich zu den hormonellen) durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Für Rifampicin liegen noch keine kontrollierten Studien an Schwangeren vor, in hohen Dosen erwies sich Rifampicin an Nagetieren als teratogen. Während des ersten Trimenons darf Rifoldin nur bei unbedingter Notwendigkeit verordnet werden, da eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos nicht auszuschließen ist; bei der Anwendung während der weiteren Schwangerschaft ist Vorsicht geboten und das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist mit Bedacht abzuwägen.

Bei Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann Rifampicin zu einer erhöhten Blutungsneigung bei Mutter und Neugeborenem führen, weshalb Vitamin-K-Gaben erforderlich sein können.

Stillzeit

Rifampicin tritt in die Muttermilch über. Bei einer erforderlichen Behandlung während der Stillzeit ist abzustillen. Rifampicin darf bei stillenden Müttern nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für das Neugeborene überwiegt.

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

In Kombination mit Alkohol sowie durch Nebenwirkungen wie Sehstörungen oder Schwindel können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Informationen basieren auf den Daten aus klinischen Studien und umfangreichen Post-Marketing-Erfahrungen.

Systemorgan klassen	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						Pseudomem- branöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4), Influenza (= „Flu-like- Syndrom“)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozy- topenie (mit oder ohne Purpura) – meist in Verbindung mit einer inter- mittierenden Behandlung; sie ist jedoch reversibel, wenn Rifoldin abgesetzt wird, sobald eine Purpura auftritt.	Leukopenie	Granulozy- topenie, Hypopro- thrombinämie		Disseminierte intravasale Gerinnung, Eosinophilie, Agranulozytose , hämolytische Anämie, Vitamin-K- abhängige Gerinnungsstö- rungen
Erkrankungen des Immunsystems		Überem- pfindlich-keits- reaktionen (z. B. Fieber, Erythema exsudativum multiforme)			Lupus- ähnliches Syndrom mit Fieber, Schwächege- fühl, Muskel- und Gelenkschm- er-zen, Nachweis antinukleäre r Antikörper	Anaphylaktisch e Reaktion
Endokrine Erkrankungen						Nebennieren- insuffizienz bei Patienten mit beeinträchtigter Nebennieren- funktion
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen						Verminderter Appetit

Systemorgan klassen	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)
Psychiatrische Erkrankungen						Psychosen
Erkrankungen des Nervensystem s		Kopfschmerze n, Schwindel			Ataxie, Konzentri ons- unfähigkeit, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäte n und Taubheitsge fühl	Zerebrale Blutungen und Todesfälle, wenn Behandlung mit Rifampicin nach Auftreten von Purpura fortgeführt wurde
Augenerkran- kungen				Sehstörungen, Visus-verlust, Optikus- neuritis		Gelbe, orange, rote, braune Verfärbung der Tränenflüssigk eit und von Kontaktlinsen (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäß- erkrankungen						Schock, Flush, Vaskulitis, Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Interstitielle Lungenerkrank ung (einschließlich Pneumonitis), Dyspnoe, Keuchen, verfärbtes Sputum
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts		Appetitlosigkei t, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus	Durchfall			Gastrointestinal e Störung, abdominale Beschwerden Zahnverfärbun gen (möglicherweis e permanent)
Leber- und Gallenerkran- kungen			Ikterus, Hepato- megalie			Hepatitis, Hyperbilirubin ämie (siehe Abschnitt 4.4), Cholestase

Systemorgan klassen	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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellg ewebes						Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), Stevens- Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4); Hautreaktionen , Juckreiz mit oder ohne Hautausschlag, Urtikaria, allergische Dermatitis, Pemphigoid, verfärbter Schweiß
Skelettmuskul atur-, Bindegewebs- und Knochenerkra nkungen						Myopathie, Muskel- schwäche, Knochen- schmerzen
Erkrankungen der Niere und Harnwege						Akuter Nierenschaden, üblicherweise infolge renaler Tubulusnekros e oder tubulo- interstitieller Nephritis, Chromaturie

Systemorgan klassen	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)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Blutungen post partum, Blutungen von Fötus und Mutter
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse						Störungen des Menstruationsz yklus
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen						Porphyrie

Systemorgan klassen	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)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichung sort	Fieber, Schüttelfr ost	Paradoxe Arzneimittelwi rkung (Das Wiederauftre n oder Auftreten neuer Tuberkulose- Symptome, physische und radiologische Anzeichen bei einem Patienten, der zuvor eine Verbesserung mit einer angemessenen Anti- Tuberkulose- Behandlung gezeigt hatte, wird als paradoxe Reaktion bezeichnet, die nach Ausschluss einer schlechten Behandlungsc ompliance des Patienten, Arzneimittelre sistenz, Nebenwirkun gen der antituberkulöse n Therapie, sekundären bakteriellen/Pil zinfektionen diagnostiziert wird).*				Ödeme

Systemorgan klassen	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)
Untersuchungen		Erhöhung von AST, ALT, alkalischer Phosphatase, γ -Glutamyl- transpeptidase (siehe Abschnitt 4.4)				Blutdruck- senkung, Erhöhung von Kreatinin im Blut, erhöhte Leberenzym- werte

* Inzidenz der paradoxen Arzneimittelreaktion: Die niedrigere Häufigkeit wird mit 9,2 % (53/573) angegeben (Daten zwischen Oktober 2007 und März 2010) und die höhere Häufigkeit mit 25 % (19/76) (Daten zwischen 2000 und 2010).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine selten auftretende hämolytische Anämie ist als Indikation für einen sofortigen dauerhaften Therapieabbruch anzusehen.

Eine Thrombozytopenie (mit oder ohne Purpura) kann auftreten – meist in Verbindung mit einer intermittierenden Behandlung; sie ist reversibel, wenn Rifoldin abgesetzt wird, sobald eine Purpura auftritt. Wird die Behandlung nach Auftreten einer Purpura fortgesetzt oder wieder aufgenommen, kann es zu zerebralen Blutungen und zu letalen Folgen kommen.

Erkrankungen des Immunsystems

Bei Mehrfachkombinationstherapien: Selten treten schwere allergische Hautreaktionen (toxische epidermale Nekrolyse, in Einzelfällen exfoliative Dermatitis) auf, die aber nicht sicher einem Wirkstoff zugeordnet werden konnten.

Endokrine Erkrankungen

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nebennierenfunktion kann es selten zu einer adrenalen Insuffizienz kommen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Ikterus und Hepatomegalie treten gelegentlich (meist nur vorübergehend) auf. Gefährdet sind vor allem Patienten mit vorbestehenden Leberschäden, alkoholranke Menschen und ältere Menschen. Bei der Kombination mit hepatotoxischen Tuberkulostatika wie Protionamid ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankung der Nieren und Harnwege

Eine interstitielle Nephritis und Tubulusnekrosen wurden mit nicht bekannter Häufigkeit beschrieben (in diesen Fällen ist ein sofortiger und endgültiger Therapieabbruch erforderlich). Im Allgemeinen kommt es nach Absetzen der Therapie zu einer Normalisierung der Nierenfunktion.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

„Flu-like-Syndrom“: Es äußert sich in Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Knochen- und Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Kurzatmigkeit bzw. pfeifende Atmung, Blutdruckabfall und Schock, Anaphylaxie, akute hämolytische Anämie, akutes Nierenversagen (aufgrund akuter Tubulusnekrose oder akuter interstitieller Nephritis) (siehe Abschnitt 4.4).

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 über das

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Nicht letale akute Überdosierungen bei Erwachsenen wurden für Dosierungen von 9–12 g Rifampicin berichtet. Überdosierungen mit Todesfolge reichten von 14–60 g. Bei Kindern (1–4 Jahre) wurden nicht letale Überdosierungen von 100 mg/kg Körpergewicht (1–2 Dosen) berichtet.

Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Juckreiz, Kopfschmerzen und zunehmende Lethargie können bereits kurz nach Einnahme einer Überdosis auftreten. Liegt eine schwere Lebererkrankung vor, kann es zu Bewusstlosigkeit kommen. Eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme und/oder von Bilirubin kann auftreten. Haut, Harn, Schweiß, Speichel, Tränen, Zähne und der Stuhl des Patienten können sich proportional zur angewendeten Menge Rifampicin gelb, orange, rot oder braun verfärben. Bei pädiatrischen Patienten wurden faziale und periorbitale Ödeme berichtet. Bei einigen tödlich verlaufenden Fällen kam es zu Blutdruckabfall, Sinustachykardie, ventrikulären Arrhythmien, Krämpfen und Herzstillstand.

Therapiemaßnahmen

Im Fall einer Vergiftung sollte bei nicht bewusstseinsgetrübten Patienten sofort Erbrechen oder eine Magenspülung mit Wasser unter Zusatz von reichlich Aktivkohle durchgeführt werden, gefolgt von unterstützenden Maßnahmen, einschließlich des Freihaltens der Atemwege und der Behandlung der auftretenden Symptome. Nach Entleerung des Mageninhalts kann die Verabreichung von Aktivkohle dazu beitragen, verbliebenen Wirkstoff aus dem Gastrointestinaltrakt zu eliminieren. Eine antiemetische Behandlung zur Kontrolle von schwerem Erbrechen bzw. schwerer Übelkeit kann erforderlich sein. Aktive Diurese (unter Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr und der Ausscheidung) unterstützt die Exkretion von Rifampicin.

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

Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes sind notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Mittel gegen Mykobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, Antibiotika, ATC-Code: J04AB02.

Wirkmechanismus

Rifampicin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum aus der Rifamycin-Gruppe mit hauptsächlich Wirkung gegen Mykobakterien. Der Wirkungsmechanismus von Rifampicin beruht auf der Bindung an die bakterielle RNA-Polymerase und somit auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese.

Rifampicin blockiert nur die DNA-abhängige RNA-Polymerase in Bakterien, jedoch nicht in Säugerzellen.

Es werden sowohl intra- als auch extrazellulär gelegene Keime erfasst. Es wirkt am besten im neutralen oder alkalischen Milieu (meist extrazellulär), weniger gut im sauren Bereich (intrazellulär oder in käsigem Gewebe).

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Meningokokken können gegen Rifampicin primär resistent sein. Rasche Resistenzentwicklung (Einstufenresistenz) kann durch Monotherapie bei Infektionen, z. B. mit Gonokokken, Meningokokken, Staphylokokken und auch mit Tuberkuloseerregern, hervorgerufen werden.

Bei *M. tuberculosis* beispielsweise ist die Rifampicin-Resistenz assoziiert mit dem *rpoB*-Gen. Dieses Gen kodiert für die Beta-Untereinheit der bakteriellen RNA-Polymerase. Eine Mutation dieses Gens führt zur Einschritthochresistenz von *M. tuberculosis* gegen Rifampicin.

Es besteht eine Parallelresistenz mit Rifabutin und weiteren chemisch verwandten Substanzen, nicht mit anderen Tuberkulostatika.

In neuerer Zeit finden sich insbesondere in den USA multiresistente Stämme von *M. tuberculosis*, die neben Rifampicin auch gegen Isoniazid sowie oft auch weitere Tuberkulostatika resistent sind.

Grenzwerte

Die von EUCAST empfohlenen MHK-Grenzwerte für Rifampicin, die empfindliche von mäßig empfindlichen Erregern sowie mäßig empfindliche Erreger von resistenten Erregern trennen, sind in der Tabelle für MHK-Testung (mg/l) dargestellt.

Klinische MHK-Grenzwerte für Rifampicin nach EUCAST

Staphylococcus: $S \leq 0,06 \text{ mg/l} - R > 0,5 \text{ mg/l}$

Streptococcus: $S \leq 0,06 \text{ mg/l} - R > 0,5 \text{ mg/l}$

S. pneumoniae: $S \leq 0,06 \text{ mg/l} - R > 0,5 \text{ mg/l}$

H. influenzae, *M. catarrhalis*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l} - R > 0,5 \text{ mg/l}$

N. meningitidis: $S \leq 0,25 \text{ mg/l} - R > 0,25 \text{ mg/l}^1$

¹Nur zur Prophylaxe. Es wird auf nationale Richtlinien zur Prophylaxe der bakteriellen Meningitis hingewiesen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Rifampicin infrage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin anzustreben.

Tuberkulose

Die Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose am AGES-Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Wien, gibt in ihrem Bericht für Österreich Resistenzraten von 0,0 % im Jahr 2013 für Tuberkulose monoresistent an. Die Häufigkeit von XDR-Tuberkulose wird mit 2,6 % in 2012, 0,7 % in 2013 und 0,5 % in 2014 angegeben. Der Anteil der MDR-TB in den Jahren 2012, 2013 und 2014 wird mit 4,3 %, 2,9 % und 4,3 % angegeben.

Nicht tuberkulöse Mykobakterien

Aufgrund der geringen Anzahl von Fällen sind keine Daten zur Überwachung der Resistenzsituation nicht tuberkulöser Mykobakterien verfügbar.

Basierend auf Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) zur Diagnose, Behandlung und Prävention nicht tuberkulöser, mykobakterieller Erkrankungen sowie auf Fallstudien, wird Rifampicin in der Kombinationstherapie von Infektionen durch folgende nicht tuberkulöse Mykobakterien eingesetzt:

Mycobacterium avium Komplex
Mycobacterium haemophilum
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium malmoense
Mycobacterium marinum
Mycobacterium szulgai
Mycobacterium ulcerans
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium genavense

Eine natürliche Resistenz gegen Rifampicin weisen die folgenden nicht tuberkulösen Mykobakterien auf:

Mycobacterium abscessus
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium gordonae
Mycobacterium lentiflavum
Mycobacterium mucogenicum
Mycobacterium simiae
Mycobacterium smegmatis
Mycobacterium terrae (Komplex)

Für *Mycobacterium leprae* sind aufgrund der geringen Fallzahl keine Angaben zur nationalen Resistenzsituation verfügbar. Die statistischen Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) belegen jedoch, dass es sich bei *M. leprae* um eine gegen Rifampicin üblicherweise empfindliche Spezies handelt.

Laut Resistenzbericht der AGES für *Neisseria meningitidis* wurden im Jahr 2014 keine resistenten Meningokokkenstämme verzeichnet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rifampicin wird im Magen und im Duodenum schnell und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen in der Größenordnung von 10 µg/ml werden 2–4 Std. nach Einnahme einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht auf nüchternen Magen beobachtet. Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten vermindert die Resorption.

Verteilung

Rifampicin weist eine gute Zell- und Gewebepenetration auf, die sich in dem hohen Verteilungsvolumen von > 1 l/kg widerspiegelt. In der Leber sind bis über 20-fach höhere Konzentrationen als im Serum zu finden (Nieren bis 5-fach). Muskelgewebe enthält 50–70 % der Serumkonzentration, Knochen können 10–20 % davon enthalten. Im käsig veränderten Kaverneninhalt bleiben die Konzentrationen unterhalb der Serumwerte. Geringere Konzentrationen als im Serum finden sich im Liquor cerebrospinalis (10–85 %) und in der Pleuraflüssigkeit (5–40 %). Die Proteinbindung für Rifampicin beträgt 70–90 %.

Im Fetalblut kann bis zu einem Drittel der mütterlichen Blutkonzentration nachgewiesen werden, in der Muttermilch 10 – 25 %.

Halbwertszeit und Biotransformation

Bei gesunden Probanden beträgt die biologische Halbwertszeit von Rifampicin nach Einmalgabe einer 600-mg-Dosis ungefähr 3 Stunden und nach einer 900-mg-Dosis 5,1 Stunden. Da der enterohepatische Kreislauf die Halbwertszeit beeinflusst, kann sie bei schweren Leberschäden auf bis zu 8 Stunden verlängert sein. Die Eliminationshalbwertszeit von Rifampicin nimmt mit der Dauer der Therapie durch Induktion des eigenen Metabolismus um bis zu 50 % ab. Auch Isoniazid kann die Halbwertszeit von Rifampicin verkürzen.

Elimination

Die hepatische Clearance von Rifampicin ist abhängig von der Höhe der Dosis, der Häufigkeit der Verabreichung und dem Leberstatus des Patienten. Die biliäre Ausscheidung übernimmt 70 – 80 % der totalen Clearance. Während dieses Prozesses wird Rifampicin deacetyliert, so dass nach 6 Stunden beinahe die gesamte Substanz als ebenfalls antibakteriell aktives 25-Deacetyl-Rifampicin in der Galle vorliegt. Die intestinale Reabsorption ist durch die Deacetylierung vermindert und die Elimination erleichtert.

Kinetik bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Plasmakonzentrationen erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Eine Voraussage über den Anstieg kann aber auf der Basis von Leberenzymwerten im Serum (z. B. AST, ALT) allein nicht gemacht werden, weshalb eventuell ein Check der Rifampicin-Serumspiegel empfehlenswert ist.

Bei stärkeren Leberfunktionsstörungen ist Rifampicin kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die renale Clearance von Rifampicin bzw. 25-Deacetyl-Rifampicin, die zu gleichen Teilen im Harn ausgeschieden werden, erreicht $\frac{1}{8}$ der glomerulären Filtrationsrate. Funktionsstörungen der Niere können durch die Aktivität der Leber kompensiert werden und haben bei Dosen bis zu 450 mg keinen Einfluss auf die Eliminationsgeschwindigkeit. Bei Dosen von 600 mg kann die Halbwertszeit um 40 % ansteigen (Sättigung der hepatischen Metabolisierung). Bei einer Dosierung von 900 mg wurde bei anurischen Patienten ein Anstieg der Halbwertszeit auf ca. 11 Stunden beschrieben. Selbst bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

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

HIV-Patienten

Zur Resorption von Rifampicin bei HIV-Patienten liegen widersprüchliche Befunde vor. Während in einigen Untersuchungen bei HIV-Patienten deutlich niedrigere Serumspiegel gefunden wurden als bei Nicht-HIV-Patienten, wurde dieser Effekt in anderen Untersuchungen nicht beobachtet.

CF-Patienten

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei CF-Patienten bei Verabreichung der empfohlenen Dosierung aufgrund von Malabsorption subtherapeutische Wirkspiegel entstehen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring ist empfehlenswert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Prüfungen zur akuten Toxizität wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt und ergaben orale LD₅₀-Werte (885–2.120 mg/kg), die weit über der therapeutischen Humandosis (8–12 mg/kg) liegen.

Chronische Toxizität

Prüfungen zur chronischen Toxizität an Ratten ergaben bei einer täglichen oralen Applikation von 50 mg/kg bzw. 100 mg/kg über einen Zeitraum von 6 Monaten keine toxischen Wirkungen, bei

200 mg/kg wurde eine leichte Schwellung sowie eine hydropische Degeneration der Leber beobachtet. Affen zeigten bis zu einer Dosis von 75 mg/kg/Tag keine Nebenwirkungen.

Mutagenität

Daten zur Mutagenität nach Langzeitanwendung am Menschen liegen nicht vor. Rifampicin besitzt keine mutagene Wirkung in Bakterien, *Drosophila melanogaster* oder Mäusen. Eine Zunahme von Chromatidbrüchen wurde bei der Behandlung von Vollblutkulturen mit Rifampicin beobachtet. Eine erhöhte Frequenz chromosomaler Aberrationen wurde in vitro bei Lymphozyten von Patienten beobachtet, die eine Kombinationsbehandlung von Rifampicin mit Isoniazid, Pyrazinamid oder Kombinationen mit Streptomycin erhalten hatten.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Langzeituntersuchungen über 104 Wochen bei Mäusen und Ratten ergaben eine Zunahme von Hepatomen bei weiblichen C3Hf-Mäusen. Vergleichbare Untersuchungen bei einem anderen Mäusestamm und Ratten waren hingegen unauffällig. Beim Menschen sind keine tumorinduzierenden Wirkungen bekannt. Ausreichende Untersuchungen bezüglich der Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen in Säugerzellen liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität/Teratogenität

Rifampicin passiert die Plazenta, wobei die Konzentration im Fetus etwa 12–33 % der mütterlichen Blutkonzentration beträgt. Aufgrund einer verzögerten Elimination können in der Amnionflüssigkeit höhere Konzentrationen als im mütterlichen Blut bestehen. Die Beurteilung des teratogenen Risikos beim Menschen wird dadurch erschwert, dass Rifampicin zumeist in Kombination mit anderen Tuberkulostatika eingesetzt wird. Bei Neugeborenen wurden Hypoprothrombinämien oder Blutungstendenzen beobachtet.

Bei trächtigen Ratten war nach Verabreichung von 100 mg/kg/Tag die Abortrate erhöht. Ratten und Mäuse zeigten nach Dosen ab 150 mg/kg/Tag Missbildungen des Zentralnervensystems (Spina bifida und Anenzephalie) bzw. Spina bifida und Gaumenspalten. Bei Kaninchen ergab sich kein Hinweis auf eine teratogene Wirkung. An Ratten durchgeführte Reproduktionsstudien ergaben keinen Hinweis auf peri- oder postnatale Toxizität oder Fertilitätsstörungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Maisstärke, Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

Gelatine, Indigotin (E 132), Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit Aluminium/PVDC- und PVC/PVDC-Folie mit 8 und 100 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG, Wienerbergstraße 11
1100 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

14242

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 1969

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.