

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rifoldin® 600 mg Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 600 mg Rifampicin.

Sonstige Bestandteile: 292,6 mg Saccharose, 21,0 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette.

Altrosafarbene, kapselförmige Tabletten.

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.

– Lepre: 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: 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

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.

Bei Säuglingen unter einem Monat ist die Dosierung noch nicht festgelegt.

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

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, sollte ein weiteres Arzneimittel gegen Tuberkulose, z. B. Streptomycin oder Ethambutol, während der ersten 2 Monate verabreicht werden.

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

Langzeittherapie:

Bei Ausbildung von resistenten Stämmen 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 Einzeldosis 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. Bei Sepsis und Endokarditis soll Rifampicin mit Vancomycin (0,5 bis 1,0 g i. v. alle 8 Stunden) 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 (2 x 100 mg täglich) über 5 – 7 Wochen lang verabreicht werden.

Kinder > 8 Jahre:

10 – 15 mg/kg/Tag Rifampicin aufgeteilt in 1 bis 2 Einzeldosen.

Doxycyclin: > 45 kg: Erwachsenenendosis,
< 45 kg: 2,2 mg/kg zweimal täglich.

Kinder < 8 Jahre:

10 - 15 mg/kg/Tag Rifampicin aufgeteilt in 1 bis 2 Einzeldosen,
plus Trimethoprim/Sulfamethoxazol: Trimethoprim 6 – 8 mg/kg/Tag und Sulfamethoxazol 30 – 40 mg/kg/Tag in 1 bis 2 Einzeldosen.

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 über 1 Monat:

10 mg/kg alle 12 Stunden während 2 Tagen.

Säuglinge unter 1 Monat:

5 mg/kg 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 (jedoch maximal 600 mg/Tag) während 4 Tagen, Neugeborene (1 Monat) erhalten 10 mg/kg/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 sollte daher nicht überschritten werden. Für Kinder unter 3 Monaten kann aufgrund fehlender Daten keine Dosierungsempfehlung zur Behandlung der Tuberkulose ausgesprochen werden.

Dosisanpassung nach einer Therapieunterbrechung:

Der Wiederbeginn der Gabe von Rifoldin nach einer Therapieunterbrechung sollte einschleichend 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

Um eine ungestörte Resorption zu gewährleisten, soll Rifoldin 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.

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),
- Porphyrurie (siehe Abschnitt 4.4).

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 Porphyrurie (Porphyria cutanea tarda) induzieren. Bei entsprechend veranlagten Personen ist daher Vorsicht geboten.

Rifampicin hat eine enzyminduzierende Wirkung. 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. Bei Patienten mit Porphyrie kann die Aktivierung der Delta-Aminolaevulinsäure-Synthetase zur akuten Manifestation der Porphyrie führen. In diesen Fällen ist Rifampicin sofort abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

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 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.

Insbesondere bei intermittierender Therapie (weniger als 2 – 3 Dosen pro Woche) kann es zu „Flu-Syndrom“ (siehe Abschnitt 4.8) und immunologischen Reaktionen einschließlich einer Anaphylaxie kommen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit diesem Behandlungsregime sollen deshalb engmaschig überwacht und angewiesen werden, bei Auftreten derartiger Beschwerden sofort einen Arzt zu verständigen. Ein „Flu-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-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.

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

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. Serum-Calciumspiegel, Serum-Phosphatspiegel, Überwachung der Nierenfunktion).

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.

Vor Behandlungsbeginn sollen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass sich Sputum, Schweiß, Urin und Tränen (daher auch weiche Kontaktlinsen permanent) durch die intensive rotbraune Farbe von Rifampicin rötlich verfärben können.

Allgemeine Hinweise:

Vor der Tuberkulosebehandlung 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).

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.

Resistenzentwicklung

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

Dosisanpassung von anderen Arzneimitteln:

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, vor allem bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die unter Rifampicin-Einfluss verstärkt metabolisiert werden, ist nach Beginn oder nach Absetzen einer Rifampicin-Therapie die Dosierung dieser Medikamente eventuell anzupassen.

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.

Weitere Hinweise:

- Ein Rifoldin 600 mg Dragee enthält 292,6 mg Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
- Ein Rifoldin 600 mg Dragee enthält 21,0 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombination:

Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin mit der Kombination Saquinavir/Ritonavir besteht ein potentielles Risiko für Lebertoxizität; daher ist diese Kombination kontraindiziert.

Allgemeiner Hinweis:

Rifampicin induziert verschiedene P450-Enzyme der Leber. Dadurch wird der Metabolismus anderer Stoffe, die ebenfalls über dieses P450-Enzymsystem verstoffwechselt werden, beschleunigt, sowie deren Wirkung vermindert und verkürzt. Um die optimalen therapeutischen Blutspiegel dieser Arzneimittel aufrecht zu erhalten, kann eine Dosisanpassung oder eine Verkürzung des Dosierungsintervalls (insbesondere zu Beginn oder bei Beendigung der gleichzeitigen Rifampicin-Behandlung) erforderlich sein.

Bekannte Wechselwirkungen:

- Opioidanalgetika (Fentanyl, Morphin)
- Antazida:
Durch eine gemeinsame Verabreichung mit Antazida kann die Resorption von Rifampicin beeinträchtigt sein. Ein zumindest einstündiges Intervall zwischen der Einnahme von Rifampicin und einem Antazidum ist einzuhalten.
- Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Mexiletin, Chinidin, Propafenon, Tocainid): Beschleunigter Wirkungsverlust durch Rifampicin ist möglich. Eine Herzrhythmuskontrolle ist angezeigt. Eine Erhöhung der Einzeldosis oder Verkürzung des Dosierungsintervalls ist gegebenenfalls erforderlich.
- Antibiotika (Doxycyclin, Chloramphenicol, Clarithromycin, Fluorchinolone, Telithromycin, Linezolid, Metronidazol)
- Antidepressiva, trizyklische (z. B. Amitriptylin, Nortriptylin):
In Einzelfällen wurde eine ausgeprägte Verminderung der Serumspiegel dieser Substanzen bei gleichzeitiger Rifampicin-Verabreichung gefunden. Eine Dosisanpassung der Antidepressiva könnte erforderlich sein.
- Antidiabetika, oral (Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione [z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon], Glimepirid, Repaglinid, Gliclazid, Nateglinid):
Rifampicin kann durch eine beschleunigte Metabolisierung die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen abschwächen. Eine Kontrolle der Werte und eine eventuelle Neufestsetzung der Dosis der Antidiabetika sind zu empfehlen.
- Antikoagulanzen oral (z. B. Warfarin und andere Cumarine):
Die Wirksamkeit von Warfarin und anderen Cumarinen kann durch Rifampicin vermindert sein. Eine Dosiskorrektur der Antikoagulanzen kann erforderlich sein. Eine engmaschige Kontrolle der Quickwerte ist deshalb zu empfehlen, insbesondere auch bei Absetzen der Rifampicin-Therapie, da ohne Korrektur der dann eventuell zu hohen Antikoagulanzen-Dosierung ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.
- Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Lamotrigin):
Durch die gleichzeitige Gabe von Rifampicin kommt es zu einer starken Beschleunigung der Phenytoin-Clearance. Klinische Symptome einer derartigen Interaktion sind bislang nicht beschrieben worden, jedoch ist es denkbar, dass durch subtherapeutische Phenytoin-Serumspiegel epileptische Anfälle auftreten können.
- Antimykotika (z. B. Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol bzw. Caspofungin und Terbinafin):
Nach den bisher vorliegenden Befunden kann es bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin zu subtherapeutischen Serumspiegeln dieser Azolantimykotika kommen.
Caspofungin: Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Caspofungin liegen reduzierte Plasmakonzentrationen von Caspofungin vor, so dass dessen Dosis erhöht werden muss.

Terbinafin: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Rifampicin kann die antimykotische Wirksamkeit von Terbinafin vermindert sein.

- Antiöstrogene (z. B. Tamoxifen, Toremifen):
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Serumspiegel von Antiöstrogenen.
- Antirheumatika (Celecoxib, Enoxicoxib, Diclofenac, Leflunomid)
- Aripiprazol:
Bei gleichzeitiger Behandlung von Aripiprazol mit starken Induktoren von CYP3A4 kann die Wirksamkeit von Aripiprazol vermindert sein.
- Atovaquon:
Bei gleichzeitiger Gabe von Atovaquon (Protozoenmittel) und Rifampicin verringerte sich die Atovaquon- und erhöhte sich die Rifampicin-Konzentration im Serum.
- Barbiturate/Benzodiazepine (z. B. Diazepam):
Die metabolische Clearance von Hexobarbital und Diazepam sowie möglicherweise von anderen Benzodiazepinen, wie z. B. Chlordiazepoxid und Flurazepam, wird durch Rifampicin beschleunigt.
- Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol, möglicherweise auch Alprenolol, Atenolol, Carvedilol, Celiprolol, Talinolol):
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem signifikanten Abfall der Serumspiegel der o. g. Betablocker. Möglicherweise sind auch andere Betablocker mit einem ausgeprägt hepatischen Stoffwechsel betroffen. Durch initial engmaschige Überwachung des erwünschten klinischen Effektes der Betablocker ist bei gleichzeitiger Rifampicin-Gabe die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung zu überprüfen.
- Bunazosin:
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Plasmakonzentration und AUC von Bunazosin.
- Calciumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Buspiron)
Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin kann zu einer Wirksamkeitseinbuße der Calciumantagonisten führen.
Rifampicin erniedrigt die Plasmakonzentration von Buspiron. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und Buspiron werden Halbwertszeit und anxiolytische Effekte von Buspiron reduziert.
- Chinin:
Die Clearance von Chinin wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin erhöht, die Wirksamkeit dadurch gesenkt.
- Cimetidin:
Die Wirksamkeit von Cimetidin kann durch Rifampicin vermindert sein.
- Cinacalcet:
Eine Dosiserhöhung von Cinacalcet kann bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin notwendig sein.
- Clofibrat:
Rifampicin kann zu einer Erniedrigung der Clofibrat-Serumspiegel führen.
- Clopidogrel:
Der thrombozytenfunktionshemmende Effekt von Clopidogrel wurde durch Rifampicin signifikant verstärkt, wodurch das Risiko von Blutungen steigt.

- Corticosteroide (Cortison, Hydrocortison, Fludrocortison, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon):
Rifampicin kann die Wirksamkeit von Corticosteroiden, wie z. B. Cortison, Hydrocortison, Fludrocortison, Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon, reduzieren (cave: Addison-Krise bei Morbus Addison). Bei corticoidbedürftigen Asthmapatienten kann der Behandlungserfolg beeinträchtigt werden.
- Cotrimoxazol:
Durch die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol kann es zu einer Verminderung der Rifampicin-Clearance kommen, wodurch sich der Rifampicin-Serumspiegel erhöht und das Hepatotoxizitätsrisiko steigt.
- Dapson:
Trotz beschleunigter Ausscheidung von Dapson ist in der Regel keine Korrektur der empfohlenen Dosierung erforderlich.
- Darifenacin:
Rifampicin erniedrigt wahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4 die Plasma-konzentration von Darifenacin.
- Enalapril:
Bei gleichzeitiger Anwendung nahm die Konzentration des wirksamen Metaboliten Enalaprilat im Serum ab; gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung erforderlich.
- Endothelinantagonisten (Bosentan):
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Serumkonzentration und AUC von Bosentan.
- Gestagene/Östrogene:
Unter der Therapie mit Rifampicin ist die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva (Norethisteron, Mestranol, Ethinylestradiol) in Frage gestellt. Es sollte der Patientin daher empfohlen werden, während der Rifampicin-Behandlung zusätzliche nicht hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden. Abweichungen bei der Regelblutung sind möglich.
- H₁-Antihistaminika (Fexofenadin):
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Serumkonzentration und zur erhöhten Clearance von Fexofenadin.
- Halothan:
Bei gleichzeitiger Gabe von Halothan mit Rifampicin wird die Hepatotoxizität erhöht. Wenn eine gemeinsame Anwendung nicht vermieden werden kann, ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich.
- Herzglykoside (Digitoxin, Digoxin):
Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die extrarenale Elimination von Digoxin stärker in den Vordergrund treten. Eine Interaktion von Rifampicin und Digoxin bei nierengesunden Patienten gilt als unwahrscheinlich. Es empfiehlt sich, die Digoxin- und Digitoxin-Serumspiegel zu kontrollieren.
- Hypnotika (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon):
Die Serumspiegel von Zolpidem und Zopiclon können bei gleichzeitiger Verabreichung von Rifampicin deutlich verringert sein.
- Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat, Everolimus, Azathioprin):

Die Wirksamkeit von Azathioprin und Ciclosporin kann durch Rifampicin abgeschwächt werden. Es besteht beispielsweise das Risiko einer Transplantatabstoßung.

- Irinotecan:
- Isoniazid:
Rifampicin verstärkt die Bildung hepatotoxischer Metaboliten von Isoniazid. Dies gilt vor allem für Langsamacetylierer von Isoniazid. Die gemeinsame Verabreichung von Rifampicin und Isoniazid kann bei Patienten, die bereits vor der Behandlung eine Leberschädigung aufwiesen, häufiger und ausgeprägter zu Leberfunktionsstörungen führen. Deshalb ist in solchen Fällen und bei stark unterernährten Patienten besondere Vorsicht bzw. eine entsprechende Kontrolle angezeigt.
- Levothyroxin:
Rifampicin kann die Serumspiegel von Levothyroxin vermindern.
- Lokalanästhetika (Ropivacain):
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der AUC und zur erhöhten Clearance von Ropivacain.
- Losartan:
Rifampicin kann eine Erniedrigung der Losartan-Serumspiegel bewirken.
- Mefloquin:
Rifampicin reduziert die Plasmakonzentration von Mefloquin.
- Methadon:
Unter der Rifampicin-Therapie kann eine Entzugssymptomatik auftreten.
- Muskelrelaxanzien (Tizanidin):
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Serumkonzentration von Tizanidin.
- Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon, Clozapin, Quetiapin):
Der Serumspiegel von Haloperidol kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Rifampicin vermindert sein. Eine Dosisanpassung von Haloperidol kann erforderlich sein.
- Non-nucleosidische Reverse-Transkriptasehemmer (Nevirapin, Etravirin, Efavirenz):
Die Therapie mit Rifampicin führt zu einem Abfall der Plasmakonzentration und der AUC von Nevirapin und Etravirin sowie zu einer erhöhten Variabilität der Plasmakonzentrationen von Efavirenz.
- Paracetamol:
Durch gleichzeitige Gabe von Rifampicin können sonst unschädliche Dosen Leberschäden hervorrufen.
- Praziquantel:
Rifampicin kann zu einer Reduktion der Serumspiegel von Praziquantel auf möglicherweise subtherapeutische Werte führen.
- Probenecid:
Die gleichzeitige Gabe von Probenecid und Rifampicin führt möglicherweise zu erhöhten Rifampicin-Serumkonzentrationen.
- Proteaseinhibitoren:
Die gleichzeitige Therapie von Rifampicin mit Proteaseinhibitoren (sowohl in Form von Monoarzneimitteln als auch fixer Kombinationen) kann aufgrund der Cytochrom-P450-

Stoffwechselaktivität beider Partner zu einer Reduktion der Plasmakonzentration und somit der AUC der Proteaseinhibitoren mit der Folge eines Versagens der antiviralen Therapie und gleichzeitig zu einer Erhöhung des Potenzials für eine Lebertoxizität unterschiedlichen Ausmaßes für die einzelnen Substanzen und deren Kombinationen führen.

Durch Rifampicin wird die Plasmakonzentration und somit die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) von Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir und Ritonavir gesenkt und zwar um 82 %, 92 %, 80 % bzw. 35 %).

- Riluzol
- Statine, die mittels CYP 3A4 metabolisiert werden
Die Wirksamkeit kann durch Rifampicin abgeschwächt werden.
- Selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z. B. Ondansetron):
Rifampicin kann eine Erniedrigung der Ondansetron-Serumspiegel bewirken.
- Theophyllin und -derivate:
Die Theophyllin-Clearance kann beschleunigt und der Serumspiegel erniedrigt sein. Eine Dosisanpassung ist möglicherweise erforderlich. Die Theophyllinspiegel sollten regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere nach Absetzen von Rifampicin.
- Vitamin D (siehe Abschnitt 4.4):
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. Serum-Calciumspiegel, Serum-Phosphatspiegel, Überwachung der Nierenfunktion).
- Zidovudin:
Reduktion der Plasmaspiegel und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin ist möglich.
- Zytostatika (Ifosfamid, Imatinib, Irinotecan, Bexaroten, Dasatinib):
Durch Rifampicin kommt es zu einer leichten Erhöhung der Irinotecan-Clearance und zu einer Reduktion der AUC-Werte der aktiven Metaboliten.
Imatinib: Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Imatinib können der Metabolismus von Imatinib erhöht und die Plasmakonzentrationen von Imatinib signifikant vermindert werden.

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 Bromsulfoptaleinausscheidung hemmen und damit eine Leberfunktionsstörung vortäuschen. Der Bromsulfoptaleintest zur Prüfung der exkretorischen Leberfunktion kann daher während der Therapie mit Rifampicin nicht angewandt werden.

Rifoldin kann die biliäre Ausscheidung von Kontrastmittel 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 Lebensmitteln:

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 Plazentabarriere und ist im Nabelschnurblut nachweisbar. Vor Beginn der Therapie muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen und während der Behandlung eine sichere Kontrazeption 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 Rifampicin 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 sollte mit Bedacht abgewogen werden.

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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

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

Systemorgan klassen	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 des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie, Leukopenie, Granulozy- topenie, Hypopro- thrombinämie, hämolytische Anämie, Thrombozy- topenie, disseminierte intravasale Gerinnung	Agranulozytose	

Systemorgan klassen	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 des Immunsystems	Überem- pfindlich- keits- reaktionen (z. B. Fieber, Erythema exsudativu m multiforme)		schwere Überem- pfindlich- keitsreak- tionen (Atemnot, Lungen- ödem, sonstige Ödeme und anaphy- laktischer Schock)	Lupus-ähnliches Syndrom mit Fieber, Schwächegefühl , Muskel- und Gelenkschmer- zen, Nachweis antinukleärer Antikörper	
Endokrine Erkrankungen			Störungen des Menstrua- tionszyklus , adrenale Insuffizien z		
Psychiatrische Erkrankungen			Psychosen		
Erkrankungen des Nervensystems				Ataxie, Konzentrations- unfähigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Schmerzen in den Extremitäten und Taubheitsgefühl	
Augenerkran- kungen			Sehstörung en, Visus- verlust, Optikus- neuritis		bräunlich rote Verfärbung der Tränenflüs- sigkeit und von Kontaktlinsen (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorgan klassen	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 des Gastrointes- tinaltrakts	Appetitlosig- keit, abdominale Beschwerde n, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismu s, Durchfall			pseudo- membranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.4)	
Leber- und Gallenerkran- kungen	Erhöhung von AST, ALT, alkalischer Phosphatase, γ - Glutamyl- transpeptidase, Bilirubin (siehe Abschnitt 4.4)	Ikterus, Hepato- megalie	Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes		Urtikaria	pemphigoide Reaktionen, Erythema multiforme, Stevens- Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Vaskulitis		Flush sowie Juckreiz mit oder ohne Hautausschlag
Skelettmuskulatu- r-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen					Myopathie, Muskel- schwäche
Erkrankungen der Niere und Harnwege				akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis, Tubulusnekrose n	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungso- rt					„Flu- Syndrom“, Ödeme

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).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Flush sowie Juckreiz mit oder ohne Hautausschlag sind leichter Natur, selbstlimitierend und beruhen wahrscheinlich nicht auf Überempfindlichkeitsreaktionen.

Erkrankung der Nieren und Harnwege

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

"Flu-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 Überdosierung 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 (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 und der Stuhl des Patienten können sich proportional zur angewendeten Menge Rifampicin braunrot verfärben. Bei pädiatrischen Patienten wurden faciale 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.

Wirkungsweise

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 in Frage 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.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)*

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)*

*Streptococcus epidermidis**

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Brucella spp.*

*Haemophilus influenzae**

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

*Neisseria meningitidis**

Andere Mikroorganismen

Legionella pneumophila

Mycobacterium avium complex
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium lepreae*
Mycobacterium tuberculosis*

Resistente Spezies

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Proteus spp.
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella spp.
Shigella spp.

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.

*Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen bewiesen.

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.

Distribution

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 20fach höhere Konzentrationen als im Serum zu finden (Nieren bis 5fach). 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 Metabolisierung

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 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 tumor erzeugendes Potential

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

Kern:

Carmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Calciumstearat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat.

Hülle:

Saccharose, Gummi Arabicum, Talkum, Magnesiumcarbonat, Kaolin, Povidon, Siliziumdioxid wasserfrei, Titandioxid (E 171), FDC rot Nr. 3 Aluminium-Lack (E 127), Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung mit 30 und 150 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

15.693

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.05.1975

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.