

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rifoldin 300 mg mit INH Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 300 mg Rifampicin und 150 mg Isoniazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

181,03 mg Saccharose, 1,37 mg Gelborange S (E 110) und Spuren an Natrium pro Dragee

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette.

Orange-farbene, längliche Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie aller Formen und Stadien der Tuberkulose, deren Erreger gegen Rifampicin und Isoniazid empfindlich sind.

Zu Beginn der Tuberkulosebehandlung sollte zusätzlich ein weiteres Tuberkulosemittel verabreicht werden.

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

Rifoldin 300 mg mit INH – Dragees werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 14 Jahre.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre:

Allgemeine Dosierungsrichtlinien:

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

- Patienten unter 50 kg erhalten 1mal täglich 450 mg Rifampicin und 300 mg Isoniazid (dafür stehen Rifoldin 150 mg mit INH-Dragees zur Verfügung);
- Patienten mit 50 kg oder schwerer erhalten 1mal täglich 600 mg Rifampicin und 300 mg Isoniazid (1x täglich 2 Rifoldin 300 mg mit INH-Dragees).

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

Bei Patienten mit arzneimittelresistenten Organismen oder extrapulmonaler Tuberkulose kann eine längere Behandlung mit anderen Regimen erforderlich sein.

Behandlung der Tuberkulose mit 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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Lebererkrankungen kann es zur Verlängerung der Halbwertszeit von Isoniazid kommen.

Bei stärker eingeschränkter Leberfunktion ist Rifoldin kontraindiziert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll eine Tagesdosis von 8 mg Rifampicin/kg Körpergewicht nicht überschritten werden. Zugleich wird eine Dosisreduktion auf 100-200 mg Isoniazid/Tag empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Allerdings wird bei langsamen Acetylierern (siehe Abschnitt 5.2) eine Dosisreduktion auf 100 – 200 mg Isoniazid pro Tag empfohlen, da die Isoniazid-Metaboliten renal ausgeschieden werden und bei schweren Nierenschäden mit verminderter Clearance eine Anreicherung der lebertoxischen Metaboliten möglich ist. Eine Überwachung der Isoniazid-Serumspiegel wird empfohlen. Die Talspiegel sollen 24 Std. nach der letzten Applikation, also vor der nächsten Dosis, unter 1mg/l liegen.

Da Isoniazid durch Hämodialyse (73% innerhalb von 5 Stunden) und durch Peritonealdialyse entfernt werden kann, sollen Dialysepatienten Rifoldin mit INH nach Ende der Dialyse einnehmen.

Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren:

Rifoldin 300 mg mit INH – Dragees werden nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren empfohlen.

Ältere Patienten:

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um eine ungestörte Resorption zu gewährleisten sollen Rifoldin mit INH-Dragees 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.

Die gleichzeitige Verabreichung von Pyridoxin (B₆) wird bei älteren und unterernährten Personen und bei solchen, die eine Prädisposition für eine Neuropathie (z. B. Diabetiker) aufweisen, sowie bei Jugendlichen empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Antazida können die Resorption von Rifampicin verringern. Rifoldin mit INH ist daher zumindest 2 Stunden vor der Anwendung eines Antazidums einzunehmen.

Opiate, Anticholinergika und bentonithaltige PAS-Präparate vermindern die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichtem Rifampicin, daher muss Rifoldin mit INH zumindest 4 Stunden vor diesen Präparaten verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Rifamycine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leberfunktionsstörungen wie Verschluss-Ikterus, Hepatitis, Leberzirrhose

- Polyneuropathien
- Störungen der Hämostase und Hämatopoese
- Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren
- 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 mit INH darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei leichten Leberfunktionsstörungen und/oder chronischen Lebererkrankungen bzw. bei Alkoholkranken (strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung erforderlich)
- wenn bei früherer Behandlung (mit Isoniazid) bereits eine passagere Erhöhung der Leberwerte aufgetreten ist
- bei leichten Überempfindlichkeitsreaktionen. Nach Rückgang der Symptome infolge einer Unterbrechung der Therapie kann eine Weiterbehandlung möglich sein
- 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 durchzuführen.
- bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter, mit schweren Nierenschäden, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen wegen eines erhöhten Risikos für Krampfanfälle und Psychosen, bei Diabetikern und bei Alkoholabusus, da die Nebenwirkungsrate mit zunehmendem Lebensalter und bei vorbestehender Disposition zu den für Isoniazid bekannten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) steigt.
- 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

Rifoldin mit INH ist eine Kombination von Rifampicin und Isoniazid, die beide mit Leberfunktionsstörungen in Verbindung gebracht wurden. Werden Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion mit Rifoldin mit INH behandelt, ist daher eine strikte medizinische Überwachung notwendig. Die Leberfunktion (insbesondere AST und ALT) sollte vor Beginn der Therapie und während der Behandlung alle 4 Wochen überprüft werden. Treten Zeichen eines Leberzellschadens auf, sollte Rifoldin mit INH 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 Rifoldin 300 mg mit INH Dragees abgesetzt werden.

Rifampicin:

Bei einer Therapie mit Rifampicin lässt sich in etwa 5 - 20 % ein Transaminasenanstieg 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 abubrechen. 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 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 mit diesem Behandlungsregime genau überwacht und angewiesen werden, bei Auftreten derartiger Beschwerden sofort einen Arzt zu verständigen. 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 auch 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 Rifampicin, 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 mit INH 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.

Isoniazid:

Die Anwendung von Isoniazid muss bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

Vorsicht bei der Behandlung mit Isoniazid ist wegen des Risikos einer schweren, u.U. tödlich verlaufenden Hepatitis geboten. Die Frequenz einer Isoniazid-assoziierten Hepatitis nimmt mit dem Alter zu (20-43 Jahre: ca. 3/1000 Patienten, 34-49 Jahre: ca. 12/1000, 50-64 Jahre: ca. 23/1000). Daher sollte bei prädisponierten Personen bereits vor Behandlungsbeginn eine Transaminasen-Bestimmung erfolgen, die während der Behandlung in monatlichen Abständen wiederholt wird. Eine Befragung der Patienten zu Prodromalzeichen einer Hepatitis (z.B. Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen) wird empfohlen. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich bei Auftreten solcher Symptome unverzüglich an den Arzt zu wenden. Bei leichter Erhöhung der Transaminasen ist die Überwachung zu intensivieren. Der Beginn fällt meist in die ersten Behandlungsmonate, ohne darauf beschränkt zu sein. In der Regel kommt es unter fortgesetzter Therapie zur Rückbildung, steigende Werte zeigen jedoch eine progrediente Leberschädigung an. Bei Hinweisen darauf ist Rifoldin mit INH sofort abzusetzen. Ist eine weitere Behandlung erforderlich, darf diese erst nach dem vollständigen Abklingen der Symptomatik und Normalisierung aller Parameter erneut begonnen werden. Bei Wiederauftreten von Anzeichen einer Leberschädigung muss die Anwendung unverzüglich beendet werden.

Während der Therapie muss auf die Aufnahme von Alkohol verzichtet werden, da Alkohol in Verbindung mit einer Isoniazidtherapie das Risiko einer Isoniazid-Hepatitis vergrößert.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Isoniazid wurden Fälle schwerer Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet, wovon einige mit letalem Ausgang waren (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen werden und sorgfältig in Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen oder Symptome eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse (z. B. ein rasch fortschreitender Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, muss der Patient angewiesen werden, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Isoniazid muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn keine alternative Ursache für die Symptome gefunden werden kann.

Isoniazid greift in den körpereigenen Vitamin-B6-Stoffwechsel ein. Bevorzugt bei Patienten, bei denen ein Vitamin-B6-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist (ältere Patienten, Patienten mit schlechtem Ernährungszustand, Patienten mit Prädisposition zu Neuropathie (z.B. Diabetiker)) oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazid-Neuritis besteht, sollte Rifoldin mit IHN zur Prophylaxe und zur Therapie eines Vitamin-B6 -Mangels mit Pyridoxin kombiniert werden.

Ein Kleinhirnsyndrom (einschließlich zerebellarer Ataxie, Dysdiadochokinese, Sprechstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Nystagmus, Dysmetrie) wurde unter der Anwendung von Isoniazid hauptsächlich bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Rückbildung der Symptome des Kleinhirnsyndrom wurde nach Absetzen der Behandlung mit oder ohne Verabreichung einer Korrekturbehandlung beobachtet. Daher legt das medizinische Fachpersonal fest, ob eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion von Isoniazid erforderlich ist.

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 Abschnitt 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 antibiotika-bedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Daher ist in diesen Fällen Rifoldin mit INH sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin, oral, 4mal 250 mg) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Rifampicin kann eine Vitamin-K-abhängige Koagulopathie (Blutgerinnungsstörung) und schwere Blutungen verursachen (siehe Abschnitt 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).

Dosisanpassung von anderen Arzneimitteln

Rifampicin ist ein gut charakterisierter und potenter Induktor von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern und könnte daher die gleichzeitige Arzneimittlexposition, 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.

Weitere Hinweise:

Ein Rifoldin 300 mg mit INH-Dragee enthält 181,03 mg Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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. Myokardale 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 Cumarine)	Rifampicin reduziert die AUC oraler Antikoagulanzen (um 74 % bei S-Warfarin). Eine Dosisanpassung des Antikoagulantiums 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. Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat, Everolimus, Azathioprin)	Rifampicin reduziert die AUC von Immunsuppressiva (um 33–60 %). Zum Beispiel das Risiko einer Transplantatabstoßung.
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-HT ₃ -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-Metabolite. 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 Plazentabarriere 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 Rifampicin mit INH 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. Wegen der in einzelnen Fällen aufgetretenen Enzephalopathien sind isoniazid-haltige Arzneimittel in der Schwangerschaft nur zusammen mit Vitamin B6 zu geben.

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.

Isoniazid passiert die Plazenta. Daten über eine begrenzte Anzahl von Schwangeren lassen nicht auf schädigende Wirkungen von Isoniazid in therapeutischer Dosierung auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen.

Stillzeit

Rifampicin und Isoniazid treten in die Muttermilch über. Bei einer erforderlichen Behandlung während der Stillzeit ist abzustillen (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Nebenwirkungen die auf **Rifampicin** zurückzuführen sind:

Systemorgan-klassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						Pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4), Influenza (= „Flu-like-Syndrom“)

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 des Blutes und des Lymphsystem s		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 Gerinnungsstöru- ngen
Erkrankungen des Immunsystem s		Überem- pfindlich- keitsreaktio- nen (z. B. Fieber, Erythema exsudativu m multiforme)			Lupus- ähnliches Syndrom mit Fieber, Schwächege- fühl, Muskel- und Gelenkschm- erzen, Nachweis antinukleäre r Antikörper	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen						Nebennieren- insuffizienz bei Patienten mit beeinträchtigter Nebennieren- funktion
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen						Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen						Psychosen

Systemorgan- klassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystem s		Kopfschmerze n, Schwindel			Ataxie, Konzentrati 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				Sehstörung en, Visus- verlust, Optikusne uritis		gelbe, orange, rote, braune Verfärbung der Tränenflüssigkeit und von Kontaktlinsen (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäß- erkrankungen						Schock, Flush, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum						Interstitielle Lungenerkranku ng (einschließlich Pneumonitis), Dyspnoe, Keuchen, verfärbtes Sputum
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts		Appetitlosi gkeit, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismu s	Durchfall			Gastrointestinale Störung, abdominale Beschwerden Zahnverfärbunge n (möglicherweise permanent)
Leber- und Gallenerkran- kungen			Ikterus, Hepatomegalie			Hepatitis, Hyperbilirubinä mie (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, Muskelschwäche , Knochen- schmerzen
Erkrankungen der Niere und Harnwege						Akuter Nierenschaden, üblicherweise infolge renaler Tubulusnekrose 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)
Schwangersch aft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Blutungen post partum, Blutungen von Fötus und Mutter
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse						Störungen des Menstruationszy klus
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 Wiederauftrete 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, Nebenwirkung en 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)
Untersuchung en		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).

Nebenwirkungen, die auf Isoniazid zurückzuführen sind:

Die Nebenwirkungen einer Isoniazid-Therapie betreffen das Nervensystem, den Gastrointestinaltrakt, das endokrine System, das Herz-Kreislauf-System, das Knochenmark, den Bewegungsapparat und allergische Reaktionen. Sie treten überwiegend alters- und dosisabhängig auf und finden sich häufiger bei "Langsam-Acetylierern".

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)
Herzerkranku ngen						Herzrhythmusstö rungen

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 des Blutes und des Lymphsystem s						Eosinophilie, Knochenmar ksdepression (z.B. Granulozytop enie, Thrombozyto penie, Agranulozyto se). Anämie (einschließlic h aplastische Anämie), Pyridoxinma ngel-Anämie, Auftreten einer hämorrhagisc hen Diathese durch Vasculitiden, Immunthrom bopenien und humorale Gerinnungsst örungen. Panmyelopat hie

Systemorgan klassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystem s		periphere Polyneurop athie mit Parästhesie n, Sensibilitä tstörungen. Kopfschme rzen, Schwindel, Muskelzitte rn, in hohen Dosen Krampfanf älle (bei Patienten mit Epilepsie können Anfälle möglicherw eise häufiger auftreten)			toxische Encephalop athie, Atrophie; Gedächtniss törung; toxische Psychosen; Optikusneur itis;	Kleinhirnsyn drom einschließlich zerebellarer Ataxie, Dysdiadocho kinese, Gleichgewich tsstörungen, Nystagmus, Sprechstörun gen, Dysmetrie (siehe Abschnitt 4.4).
Augenerkrank ungen						
Gefäßkrank ungen						Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestin altrakts		Durchfall, Verstopfung				Pankreatitis, Nausea, Erbrechen, epigastrische Schmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Meist reversible Glomerulonephri tis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellg ewebes				Toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelle xanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen		Exantheme u.a. akneiform (besonders bei jüngeren Patienten), , exfoliative Dermatitis, Stevens- Johnson- Syndrom, Photosensitivität

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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Rheumatoide Symptome, Rhabdomyolyse; systemischer Lupus Erythematodes ähnliches Syndrom;
Endokrine Erkrankungen						Meist reversible Überfunktion von Nebennierenrinde (Cushing- Syndrom) und Hypophysenvorderlappen mit Menstruationsstörungen bei der Frau bzw. gonadotropen Störungen/Gynäkomastie beim Mann. Hyperglykämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Fieber, Blutdruck- Dysregulation mit Schwindel, metabolische Azidose
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Lupus erythematodes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Pellagra
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstieg		Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4.)			

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						Reizbarkeit, Ängstlichkeit , Konzentratio nsschwäche, Depression, Psychosen (maniform, kataton oder paranoid)

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

Es stehen nur wenige Informationen zur Überdosierung bei einer Kombinationstherapie mit Rifampicin/Isoniazid zur Verfügung.

Symptome einer Überdosierung mit Rifampicin:

Nicht-letale akute Überdosierung bei Erwachsenen wurden für Dosierungen von 9–12 g Rifampicin berichtet. Überdosierungen mit Todesfolge bei Erwachsenen reichten von 14–60 g. 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.

Symptome einer Überdosierung mit Isoniazid:

Mengen von 30-45 mg/kg Körpergewicht gelten als potenziell toxisch, Mengen von 80-150 mg/kg als sicher toxisch. Symptome einer leichten Überdosierung treten 30 Minuten bis 3 Stunden nach Einnahme auf. Sie können Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, verwaschene Sprache, verschwommenes Sehen und optische Wahrnehmungsveränderungen umfassen. Bei massiver Überdosierung kann es zu Atemnot und ZNS-Depression mit raschem Fortschreiten von Stupor zu tiefem Koma kommen,

zusammen mit schwer beherrschbaren Krämpfen. Schwere metabolische Azidose, Azetonkörperausscheidung im Urin und Hyperglykämie sind typische Laborbefunde.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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. Da diese vor allem durch Isoniazid bedingt sein können, sollte auch Pyridoxin (Vitamin B6) parenteral verabreicht werden. Publierte Empfehlungen reichen von 5-12 g Pyridoxin (Cave: Pyridoxin in Mengen über 10 g kann eine periphere Polyneuropathie auslösen). Bei Patienten, deren Krämpfe mit Pyridoxin nicht beherrschbar sind, ist eine antikonvulsive Behandlung angezeigt. Zur Kontrolle der metabolischen Azidose kann Natriumbikarbonat verabreicht werden. Durch Hämo- und Peritonealdialyse wird keine bedeutsame Minderung der Rifampicin-Serumkonzentrationen erzielt, jedoch kann der Isoniazidspiegel damit gesenkt werden.

Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes sind notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykobakterielle Wirkstoffe; Wirkstoffkombinationen zur Behandlung der Tuberkulose. ATC-Code: J04AM02.

Wirkmechanismus

Rifampicin hemmt die Aktivität der DNA-abhängigen RNA-Polymerase in empfindlichen Zellen. Dadurch wird die bakterielle Proteinsynthese gehemmt. Rifampicin ist besonders wirksam gegen schnell wachsende extrazelluläre Organismen, hat aber auch eine intrazelluläre bakterizide Wirkung und ist gegen langsam und intermittierend wachsende *M. tuberculosis* wirksam. In-vitro wirkt Rifampicin auch gegen *Mycobacterium avium* Complex, *M. kansasii* und *M. leprae*. Rifampicin ist in-vitro gegen zahlreiche gram-positive und gram-negative Erreger wirksam. Sowohl Penicillase-bildende Stämme als auch Stämme, die keine Penicillase bilden sowie Betalaktam-resistente Staphylokokken sind gegenüber Rifampicin empfindlich.

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 Einschränkung der Resistenz 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.

Isoniazid hemmt die bakterielle Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Synthese sowie die bakterielle Mykolsäuresynthese. Isoniazid wirkt besonders auf proliferierende extrazelluläre Keime und auch auf intrazelluläre Organismen bakterizid.

Kombiniert weisen Rifampicin und Isoniazid einen Synergismus in den bakterizid-sterilisierenden Wirkungsmechanismen gegenüber allen Fraktionen der Mykobakterienpopulationen auf. Dabei werden sowohl schnell als auch langsam proliferierende sowie ruhende Keime erfasst.

Pharmakokinetische Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit beider Wirkstoffe von Rifoldin mit INH mit jener der einzeln verabreichten Substanzen vergleichbar ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rifampicin

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 > 1l/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 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, sodass 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 Hämö- 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.

Isoniazid

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen werden 1 – 2 Stunden nach oraler Gabe gemessen. Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten vermindert die Resorption.

Verteilung

Isoniazid wird kaum an Plasmaproteine gebunden und diffundiert in alle Körperflüssigkeiten (z.B. cerebrospinale, pleurale), Gewebe, Organe und Exkrete (Speichel, Sputum, Faeces). Isoniazid passiert auch die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über (Konzentrationen ähnlich wie im Plasma).

Metabolismus

Isoniazid wird in der Leber durch Acetylierung und Dehydrazinisierung inaktiviert. Die Acetylierungsrate ist genetisch bestimmt. Die Mehrheit der Asiaten sind "schnelle Acetylierer", ca. 50% der Europäer und der afrikanischen Bevölkerung sind "langsame Acetylierer". Die entsprechenden Plasma-Eliminationshalbwertszeiten betragen 1,0 – 1,5 Stunden, bzw. 3 – 5 Stunden.

Elimination

Isoniazid unterliegt der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption. Es wird in metabolisierter, biologisch inaktiver Form über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb von 24 Stunden werden 50 – 70% einer Dosis als inaktive Metaboliten eliminiert. Der Anteil der ausgeschiedenen biologisch aktiven Substanz liegt bei den Schnell-Acetylierern bei 10% und bei den Langsam-Acetylierern bei 25-30%.

Kinetik bei speziellen Patientengruppen

Beeinträchtigte Leberfunktion oder schwere renale Insuffizienz können die Ausscheidung verzögern.

Hohe Dosen von Isoniazid können gelegentlich zu Pyridoxin-(Vitamin-B6)-Mangel führen; dies beruht wahrscheinlich auf der Konkurrenz mit Pyridoxinphosphat um das Enzym Apotryptophanase.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Rifampicin

Prüfungen zur akuten Toxizität wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt und ergaben orale LD₅₀-Werte (885-2120 mg/kg), die weit über der therapeutischen Humandosis (8-12 mg/kg) liegen.

Isoniazid

Im Rahmen der akuten Toxizitätsstudien wurden bei Mäusen nach oraler Gabe LD₅₀-Werte von 200 mg/kg ermittelt.

Chronische Toxizität

Rifampicin

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.

Isoniazid

Bei Ratten wurden nach 3-wöchiger Applikation von 150 mg/kg/Tag fettartige degenerative Veränderungen in Leber und Nieren gefunden.

Mutagenität

Rifampicin

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 Potenzial

Rifampicin

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.

Isoniazid

Isoniazid kann in bestimmten Zellkulturen den Nukleinsäurestoffwechsel und die DNA-Struktur beeinflussen. Unter therapeutischen Bedingungen der antituberkulösen Chemotherapie mit Isoniazid konnten aber keine chromosomalen Veränderungen in Humanlymphozyten festgestellt werden. Bisher ergaben sich auch keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung der Substanz beim Menschen.

Ausschließlich bei einigen Mäusestämmen wurde die Induktion von Lungentumoren berichtet.

Reproduktionstoxizität/Teratogenität

Rifampicin

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.

Isoniazid

Teratogene Einflüsse von Isoniazid sind bisher nicht beobachtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumstearat, Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumlaurylsulfat, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat.

Tablettenhülle:

Gelatine, Magnesiumcarbonat, Gummi arabicum, Povidon, Talcum, Saccharose, Kaolin, Siliciumdioxid, Gelborange S (E 110), 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

PVC/Aluminiumblisterpackung mit 30 Tabletten.

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

16028

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. April 1977

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.