



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EREMFAT® 450 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Rifampicin

Eine Filmtablette EREMFAT® 450 mg enthält 450 mg Rifampicin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 290 mg Sorbitol (E 420) pro Filmtablette (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rotbraune, beidseitig gewölbte, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EREMFAT® 450 mg wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

Zur Behandlung aller Formen der Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Rifampicin, immer in Kombination mit weiteren gegen die Tuberkuloseerreger wirksamen Chemotherapeutika.

Zur Behandlung von pulmonalen, lokalisierten extrapulmonalen sowie disseminierten Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM), immer in Kombination mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antibiotika.

Zur Kombinationsbehandlung der Lepra.

Andere Infektionen:

Zur Kombinationsbehandlung schwerwiegender grampositiver und gramnegativer nicht-mykobakterieller Infektionen mit Erregerempfindlichkeit gegenüber Rifampicin

- **Grammpositive Infektionen:**
schwere Staphylokokken-Infektionen, die durch *Staphylococcus aureus* oder *S. epidermidis* verursacht sind, einschließlich *Methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA)* [*Osteomyelitis, Klappenprothesenendokarditis und Fremdkörper-assoziierte Infektionen*]

- **Gramnegative Infektionen:**
Zur Kombinationsbehandlung der Brucellose.

Prophylaxe der Meningokokken – Meningitis: zur Behandlung asymptomatischer Träger von *Neisseria Meningitidis* zur Elim-

nierung von Meningokokken aus dem Nasopharynx. Die Chemoprophylaxe wird für folgende zwei Gruppen empfohlen: den Patienten nach der kurativen Behandlung und vor der Wiedereingliederung in die Gemeinschaft und alle Personen, die innerhalb von 10 Tagen vor dem Krankenhausaufenthalt den Oropharynxsekreten des Patienten ausgesetzt waren.

Prophylaxe der *Haemophilus-Influenzae Typ b (Hib)*-Meningitis: zur Behandlung asymptomatischer Träger von *H. influenzae* und als Chemoprophylaxe exponierter Personen mit relevanter Immundefizienz bzw. -suppression.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Therapie der Tuberkulose

Für die Tuberkulosetherapie gelten die folgenden, körperrgewichtbezogenen Dosierungen für eine 1× tägliche Anwendung:

Siehe Tabelle unten

Es besteht die Möglichkeit die Filmtablette zu teilen, um individuelle Dosierungen abzudecken. Aus Compliancegründen sollte jedoch darauf geachtet werden, dass die Anzahl der einzunehmenden Tabletten so gering wie möglich gehalten wird.

Mit den Arzneimitteln in den Wirkstoffstärken 300 mg, 450 mg und 600 mg können die körperrgewichtbezogenen Dosierungsempfehlungen in den genannten Altersgruppen und allen zugehörigen Körpergewichten nahtlos ohne Stückelung umgesetzt werden, ohne die Dosierungsbereiche zu über- oder unterschreiten.

Erwachsene ≥ 18 Jahre mit einem Körpergewicht von 37,5 kg – 56,25 kg:
1 × 1 Filmtablette EREMFAT® 450 mg/Tag

Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre mit einem Körpergewicht von 37,5 kg – 56,25 kg:
1 × 1 Filmtablette EREMFAT® 450 mg/Tag

Für Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 50 kg und 56,25 kg steht für eine höhere Dosierung innerhalb des Dosierungsbereiches EREMFAT® in der Wirkstoffstärke 600 mg zur Verfügung.

Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 22,5 kg – 45 kg:
1 × 1 Filmtablette EREMFAT® 450 mg/Tag

Für Kinder dieser Altersgruppe mit einem Körpergewicht von 20 kg – 30 kg steht für

eine niedrigere Dosierung innerhalb des Dosierungsbereiches EREMFAT® in der Wirkstoffstärke 300 mg zur Verfügung.

Für Kinder dieser Altersgruppe mit einem Körpergewicht von 30 kg – 45 kg steht EREMFAT® in der Wirkstoffstärke 600 mg für eine höhere Dosierung innerhalb des Dosierungsbereiches zur Verfügung.

Kinder ≥ 3 Monate bis < 6 Jahre:
EREMFAT® ist als feste orale Darreichungsform (Filmtablette) zur Einnahme für Kinder ≥ 3 Monate bis < 6 Jahre nicht geeignet. Für diese Altersgruppe steht der Wirkstoff in geeigneter Darreichungsform und Wirkstoffstärke als Sirup zur Verfügung.

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

Ältere Patienten:
Siehe Abschnitt 4.4

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

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

Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen
Rifampicin wird zur Therapie von Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) in Kombination mit weiteren gegen die jeweilige Mykobakterienspezies wirksamen Antibiotika in Abhängigkeit vom klinischen Bild und weiteren Begleiterkrankungen in folgender Dosierung eingesetzt:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahre: täglich 10 mg/kg Körpergewicht, max. 600 mg pro Tag

Therapie der Lepra
Zur Therapie der Lepraerkrankung wird Rifampicin immer in Kombination mit weiteren gegen *Mycobacterium leprae* wirksamen Antiinfektiva eingesetzt. Entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird Rifampicin bei der paucibazillären Lepra jeweils am ersten Tag von 6 Behandlungszyklen über je 4 Wochen kombiniert mit dem Wirkstoff Dapson bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern eingesetzt.

Bei der multibazillären Lepra wird Rifampicin jeweils am ersten Tag von 12 Behandlungszyklen über je 4 Wochen kombiniert mit den Wirkstoffen Dapson und Clofazimin bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern eingesetzt.

Erwachsene:
Erwachsene nehmen am ersten Tag eines Behandlungszyklus einmalig 600 mg Rifampicin ein. Hierfür steht EREMFAT® 600 mg in geeigneter Wirkstoffstärke zur Verfügung.

Altersgruppe	Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht (KG)	Zur Beachtung
Erwachsene ≥ 18 Jahre	10 (8–12)	Die Tagesdosis bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren sollte nicht unter 450 mg liegen und 600 mg nicht überschreiten.
Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre	10 (8–12)	Die Tagesdosis sollte 600 mg bei Jugendlichen ≥ 12 und < 18 Jahren nicht überschreiten.
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre	15 (10–20)	Die Tagesdosis sollte 600 mg bei Kindern ≥ 6 und < 12 Jahre nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche:

Kinder und Jugendliche im Alter von 10–14 Jahren nehmen am ersten Tag eines Behandlungszyklus einmalig 450 mg Rifampicin ein.

Hierfür steht EREMFAT® 450 mg in geeigneter Wirkstoffstärke zur Verfügung.

Kinder unter 10 Jahren erhalten am ersten Tag eines Behandlungszyklus einmalig 10 mg Rifampicin/kg Körpergewicht.

Kombinationsbehandlung schwerwiegender grampositiver und gramnegativer nicht-mykobakterieller Infektionen mit Erregerempfindlichkeit gegenüber Rifampicin
600–1200 mg täglich verteilt auf 2–4 Einzeldosen. Gleichzeitig mit Rifampicin soll zusätzlich mindestens ein anderes Antibiotikum angewendet werden.

Therapie der Brucellose

Das Behandlungsschema beruht auf einer Kombination von täglich 15 mg/kg Körpergewicht (600–900 mg) Rifampicin, über einen Zeitraum von 6 bis 12 Wochen in Kombination mit Doxycyclin.

Eine Dreifach-Therapie mit Doxycyclin, Rifampicin und Ciprofloxacin ist auch möglich.

Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis

Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahre über 60 kg Körpergewicht und Erwachsene ≥ 18 Jahre:
2-mal täglich 600 mg über 2 Tage

Hierfür steht EREMFAT® 600 mg in geeigneter Wirkstoffstärke zur Verfügung.

Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und Jugendliche ≥ 12 bis < 18 Jahren unter 60 kg Körpergewicht:

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

Hierfür steht EREMFAT® in geeigneten Wirkstoffstärken zur Verfügung. EREMFAT® 150 mg Filmtabletten können unter Ausnutzung ihrer Teilbarkeit für die Dosisberechnung hinzukombiniert werden.

Prophylaxe der Haemophilus-influenzae-Meningitis:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 4 Jahren:

1-mal täglich 600 mg über 4 Tage.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei hepatischen Vorerkrankungen, wie einer überstandenen akuten Hepatitis, positivem Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder einem Alkoholabusus, kann EREMFAT® 450 mg in normaler Dosierung angewendet werden. Eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 75 mg/d Rifampicin, welches bis auf 450–600 mg/d (Erwachsene) über 3–7 Tage gesteigert wird, sollte in Betracht gezogen werden. Wöchentliche bzw. mehrfach wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten sind nötig, da ein erhöhtes Risiko von Leberschädigungen besteht (siehe auch Abschnitt 4.4). Liegen die Serumtransaminasewerte bereits vor der Tuberkulostherapie 3-fach über dem Normwert, sollte eine Therapie mit nur einem oder zwei hepatotoxischen Antituberkulotika erwogen werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist EREMFAT® 450 mg kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Dosierung bei gleichzeitig vorliegender eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion:

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

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

Dosierung nach Therapieunterbrechung:

Der Wiederbeginn der Gabe von EREMFAT® 450 mg nach einer Therapieunterbrechung im Rahmen der täglichen Therapie der Tuberkulose sowie der nichttuberkulösen Mykobakteriosen sollte einschleichend erfolgen (Hinweis: gilt nicht für die intermittierende Anwendung von Rifampicin in der Therapie der Lepra).

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

Art der Anwendung

Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, wird empfohlen, die Rifampicin-Dosen auf nüchternen Magen, d. h. mindestens ½ Stunde vor oder 2 Stunden nach der Mahlzeit mit Flüssigkeit einzunehmen. Bei eventueller Magenunverträglichkeit kann die Gabe auch nach einer leichten Mahlzeit erfolgen, ohne dass dadurch die Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt wird.

Wegen der raschen bakteriellen Resistenzentwicklung bei Monotherapie ist Rifampicin mit Ausnahme der Meningitis-Prophylaxe immer Bestandteil einer Kombinations-therapie (siehe Abschnitt 4.4).

Therapie der Tuberkulose, der Lepra und der nichttuberkulösen Mykobakteriose

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

Kombinationsbehandlung schwerwiegender grampositiver und gramnegativer nicht-mykobakterieller Infektionen mit Erregerempfindlichkeit gegenüber Rifampicin.

In solchen Fällen wird die Tagesdosis von Rifampicin in 2–4 Einzeldosen täglich angewendet.

Brucellose

Bei der Therapie der Brucellose wird die Rifampicin-Tagesdosis als Einmalgabe empfohlen. Doxycyclin wird 2-mal täglich angewendet.

Meningitis-Prophylaxe

Bei der Meningokokken-Meningitis-Prophylaxe wird die Dosis 2-mal täglich über 2 Tage angewendet.

Bei der *Haemophilus-Influenzae Typ b (Hib)*-Meningitis-Prophylaxe wird die Dosis 1-mal täglich über 4 Tage angewendet.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der Standardtherapie der Tuberkulose wird Rifampicin in der 8-wöchigen Initialphase mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antiinfektiva wie Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol, in der sich anschließenden 4-monatigen Kontinuitätsphase mit Isoniazid allein kombiniert.

Therapieregime der Tuberkulose, in denen dem Ergebnis der Resistenztestung entsprechend die Kombinationspartner von Rifampicin modifiziert werden müssen, müssen in unterschiedlichem Ausmaß verlängert werden, so dass sich auch der Einsatz von Rifampicin verlängert.

Im Falle von Erkrankungen, hervorgerufen durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) sowie auch durch nicht-mykobakterielle Erreger, ist die Dauer der Therapie mit Rifampicin abhängig von der Art der Infektion und allen Begleitumständen.

Bei der paucibazillären Lepra wird Rifampicin in der Regel einmal pro Monat über 6 Monate, bei der multibazillären Lepra einmal pro Monat über 12 Monate angewendet.

Bei der Brucellose wird die Kombinations-therapie mit Rifampicin täglich über einen Zeitraum von 6 bis 12 Wochen angewendet.

Nur zur Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wird Rifampicin in Monotherapie in erhöhter Dosis über einen Zeitraum von nur 2 Tagen angewendet. Dieser Zeitraum beträgt 4 Tage für die Prophylaxe der *Haemophilus-Influenzae Typ b (Hib)*-Meningitis.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Rifamycine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C), Verschlussikterus, akute Hepatitis, Leberzirrhose, Gallengangsobstruktion.
- Gleichzeitige Therapie mit den Proteaseinhibitoren Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Glecaprevir, Grazoprevir, Indinavir, Lopinavir, Paritaprevir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir und Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Therapie mit den Nichtstrukturprotein 5A- Inhibitoren Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir
- Gleichzeitige Therapie mit dem potenziell leberschädigenden Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum Voriconazol (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Therapie mit den nicht-nucleosidischen Reverse-Transkriptase-



Inhibitoren (NNRTI) Doravirin, Etravirin, Nevirapin und Rilpivirin

- Gleichzeitige Therapie mit den Integrase-Hemmern Bictegravir, Cabotegravir
- Gleichzeitige Therapie mit dem pharmakokinetischen Booster Cobicistat,
- Gleichzeitige Therapie mit dem Polymerase-Inhibitor Dasabuvir und Sofosbuvir

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5): Aufgrund einer Induktion des arzneimittelabbauenden Systems kann Rifampicin den Metabolismus gleichzeitig angewandeter Arzneimittel beeinflussen. Es ist auch eine Beeinflussung der Verstoffwechslung von Rifampicin selbst durch gleichzeitig angewendete Arzneimittel möglich. Bei Beginn, aber auch bei Beendigung einer Rifampicin-Therapie kann es daher notwendig werden, die Dosis gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, vor allem solcher mit enger therapeutischer Breite, anzupassen – abhängig vom Einfluss des Rifampicins auf deren Metabolismus (siehe Abschnitt 4.5).

Proteaseinhibitoren

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

Polymerase-Inhibitoren

Rifampicin ist ein potenter Inhibitor des p-Glycoproteins und kann die Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir signifikant erniedrigen. Die Plasmakonzentration von Dasabuvir können aufgrund der starken Cytochrom P450 Induktion von Rifampicin stark erniedrigt werden. Daher ist die gleichzeitige Einnahme von Rifampicin mit Sofosbuvir und Dasabuvir kontraindiziert.

Nichtstrukturprotein 5A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Therapie von Rifampicin mit Nichtstrukturprotein 5A-Inhibitoren kann aufgrund der P-Glykoprotein- und Cytochrom P450-Induktion durch Rifampicin zu einer Reduktion der Plasmakonzentration und somit der AUC der Nichtstrukturprotein 5A-Inhibitoren führen mit der

Folge eines Versagens der antiretroviralen Therapie.

Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Die gleichzeitige Therapie von Rifampicin mit NNRTI kann aufgrund der Cytochrom P450-Induktion durch Rifampicin zu einer starken Reduktion der Plasmakonzentration der NNRTI führen mit der Folge eines Versagens der antiretroviralen Therapie. Daher ist die gleichzeitige Gabe von NNRTIs und Rifampicin kontraindiziert.

Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)

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

Abacavir

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

Tenofoviralfenamid

Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Tenofoviralfenamid wurden erniedrigte Plasmaspiegel von Tenofoviralfenamid beobachtet. Daher kann eine Dosisanpassung nötig sein.

Zidovudin

Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Zidovudin wurden signifikant erniedrigte Plasmaspiegel von Tenofoviralfenamid beobachtet. Eine enge Überwachung der Zidovudinwirkung ist erforderlich, da ein Wirkungsverlust möglich ist. Eine Dosisanpassung kann nötig sein. Wenn Zidovudin in einem funktionierenden antiretroviralen Therapieregime verwendet wird, ist die Dosisanpassung häufig nicht notwendig. Die Entscheidung sollte von einem HIV-Experten getroffen werden.

Chemokinrezeptor 5-Antagonisten

Maraviroc

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

Integrasehemmer

Bictegravir, Cabotegravir

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und Bictegravir oder Cabotegravir kommt es zu signifikant verminderten Plasmaspiegeln der Integrasehemmer, in deren Folge die antivirale Wirkung verringert ist und es zu Resistenzen kommen kann. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Bictegravir oder Cabotegravir mit Rifampicin kontraindiziert.

Raltegravir

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

Cobicistat

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und dem pharmakokinetischen Booster Cobicistat kommt es zu signifikant verminderten Plasmaspiegeln von Cobicistat, in deren Folge die therapeutische Wirkung des antiretroviralen Therapieregimes verringert ist und es zu Resistenzen kommen kann. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Cobicistat kontraindiziert.

Fostemsavir

Der HIV-1-Attachment-Inhibitor Fostemsavir wird im Dünndarm zur aktiven Substanz Temsavir umgewandelt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und Fostemsavir kommt es zu erheblich verminderten Plasmaspiegeln von Temsavir, in deren Folge die therapeutische Wirkung verringert ist.

Regorafenib

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und dem Proteinkinaseinhibitor Regorafenib kommt es zu verminderten Plasmaspiegeln von Regorafenib, aber einer gesteigerten Metabolisierung von Regorafenib zu aktiven Metaboliten.

Paracetamol

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

Vitamin D

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

Kontrazeption:

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

Hepatotoxizität, Unterernährung, Alkoholismus:

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



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

Hinsichtlich des Auftretens eines Ikterus bzw. einer Hepatomegalie sind vor allem ältere Patienten und Patienten mit vorbestehenden Leberschäden, wie z. B. bei Alkoholabusus, gefährdet. Bei älteren und bei unterernährten Patienten ist vor Therapiebeginn eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung durchzuführen.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen:

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

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

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

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

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

durch Wechsel von der intermittierenden auf die tägliche Rifampicin-Gabe (nicht möglich bei der Therapie der Lepra) zum Verschwinden gebracht werden.

Aus diesen Gründen muss bei Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung, beim Wechsel von der intermittierenden auf die tägliche Einnahme und bei Wiederholung der Therapie Rifampicin einschleichend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8). Patienten sollten über die Risiken eines unbegründeten eigenmächtigen Therapieabbruchs und vor allem über die Risiken eines Neubeginns der Therapie ohne ärztliche Kontrolle informiert werden.

DRESS

Schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Todesfälle, wie das DRESS-Syndrom (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) wurden während der Behandlung mit einer Antituberkulose-Therapie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Rifampicin und Porphyrie:

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

Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt:

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

Wirkung auf Körperflüssigkeiten:

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

Kontrolle der Nierenfunktion:

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

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens, einer interstitiellen Nephritis sowie von Tu-

bulusnekrosen während der Therapie mit Rifampicin wurde berichtet. Ein sofortiger und endgültiger Therapieabbruch ist in solchen Fällen erforderlich. Im Allgemeinen kommt es nach Absetzen der Therapie zu einer Normalisierung der Nierenfunktion.

Kontrolle des Blutbildes:

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

Schwangerschaft und postnatale Phase

Bei der Einnahme von Rifampicin in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann das Risiko postnataler Blutungen bei der Mutter aufgrund einer durch den Geburtsvorgang erhöhten Blutungsneigung und beim Neugeborenen aufgrund einer noch unzureichenden Vitamin-K-Versorgung und dadurch unzureichender Produktion von Gerinnungsfaktoren erhöht sein. Daher sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes erforderlich sowie auch die Bestimmung der Gerinnungsparameter.

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

Laborchemische Untersuchungen und Diagnostik:

Mikrobiologische Bestimmungen von Vitamin B₁₂ und Folsäure sind nicht verwertbar.

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

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

Röntgenkontrastmittel

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

Meningokokken-Resistenz:

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

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen EREMFAT® 450 mg nicht einnehmen.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose) – haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewandeten Arzneimitteln beeinflussen.



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Rifampicin induziert das Cytochrom-P450-System der Leber. Die vermehrte Bildung des Isoenzymkomplexes CYP3A4 wird dabei über den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und in geringerem Maße über den Constitutive Androstane Rezeptor (CAR) vermittelt. Auch eine Reihe weiterer CYP-Isoenzyme werden durch Rifampicin induziert (z. B. CYP2A, CYP2B, CYP2C).
- Rifampicin erhöht die UDP-Glucuronosyltransferase 1 A (UGT1A), welche die Glucuronidierung einer Reihe von Substanzen in der Niere und Leber katalysiert.
- Rifampicin beeinflusst wahrscheinlich den Transport von Wirkstoffen aus der Zelle, vermittelt durch eine Wirkung auf das Transportprotein p-Glykoprotein.

Rifampicin selbst wird bei gleichzeitiger Gabe bestimmter anderer Wirkstoffe in seinem Metabolismus beeinflusst, so dass es zu einer Erhöhung oder Erniedrigung seiner Bioverfügbarkeit mit Auswirkungen auf die

Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Rifampicin kommen kann.

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

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

In **Spalte 1** werden Wirkstoffgruppen und/oder dazugehörige Wirkstoffe/Arzneimittel aufgeführt. Die Unterstreichung kennzeichnet den durch Rifampicin beeinflussten Wirkstoff. Wird Rifampicin durch einen Wirkstoff beeinflusst, ist es durch einen Bindestrich getrennt in der ersten Spalte der Tabelle zu-

sammen mit dem beeinflussenden Wirkstoff aufgeführt und unterstrichen. Sollte in einer Aufzählung kein Wirkstoff unterstrichen sein, handelt es sich hierbei um keine direkte Wechselwirkung, bei der ein Wirkstoff beeinflusst wird, sondern hier wird zum Ausdruck gebracht, dass eine allgemeine Reaktion (z. B. Lebertoxizität) oder ein körpereigener Stoff durch diese Wechselwirkung beeinflusst werden.

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

▲: Steigt

▼: Sinkt

AUC: Fläche unter der Kurve

C_{max}: Maximale Wirkstoffkonzentration im Blut

t_{1/2}: Halbwertszeit

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

Siehe Tabelle

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption:
Während der Therapie mit Rifampicin muss das Eintreten einer Schwangerschaft vermieden und daher eine sichere Kontrazeption

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
ACE-Hemmer		
<u>Enalapril</u> <u>Spirapril</u>	Mechanismus unbekannt/ Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Enalapril und Spirapril ▼	Überwachung des Blutdrucks, ggf. Dosisanpassung von Enalapril und Spirapril
Adsorbentien		
<u>Aktivkohle-Rifampicin</u>	Resorption von Rifampicin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Rifampicin möglich
Alpha-1-Antagonisten		
<u>Bunazosin</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration und AUC von Bunazosin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Bunazosin wahrscheinlich
Analgetika		
<u>Diclofenac</u>	CYP3A4 Induktion/ AUC und C _{max} von Diclofenac ▼	Wirkungsverlust von Diclofenac möglich, Überwachung wird empfohlen
<u>Opioide-Rifampicin</u> (wie z. B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)	CYP3A4 Induktion/ Metabolismus der Opiode wird durch Rifampicin beschleunigt, Bioverfügbarkeit von Rifampicin kann verringert sein	Zeitlich versetzte Einnahme wird empfohlen, enge Überwachung, Dosiserhöhung der Opiode u.U. notwendig
<u>Paracetamol</u>	CYP3A4 Induktion/ Rifampicin kann den Abbau von Paracetamol beschleunigen.	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung. Hepatotoxizitätsrisiko ist erhöht.
Anästhetika		
<u>Alfentanil</u>	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Alfentanil ist beschleunigt (ca. 3-fach)	Wirkungsverlust von Alfentanil möglich, ggf. Dosisanpassung von Alfentanil notwendig
<u>Ropivacain</u>	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Ropivacain durch Aktivierung der CYP-Enzyme beschleunigt, t _{1/2} und AUC von Ropivacain ▼	Geringer Einfluss auf die Qualität und Dauer der Lokalanästhesie, da die Aktivierung der CYP-Enzyme durch Rifampicin erst auftritt, wenn Ropivacain in den Blutkreislauf eintritt
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten		
<u>Losartan</u>	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Losartan und seinem aktiven Metaboliten durch Aktivierung der CYP-Enzyme durch Rifampicin beschleunigt, AUC von Losartan ▼ (um 35%), t _{1/2} Losartan ▼ (um 50%), oraler Abbau von Losartan ist ebenfalls erhöht	Blutdruck sollte überwacht werden



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antihelminthika		
<u>Praziquantel</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Praziquantel ▼	Kontrolle der Praziquantelspiegel empfohlen
Antiarrhythmika		
<u>Amiodaron</u> <u>Chinidin</u> <u>Disopyramid</u> <u>Lorcainid</u> <u>Propafenon</u> <u>Tocainid</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Antiarrhythmika kann durch Rifampicin verringert sein	Herzrhythmuskontrolle angezeigt, ggf. Dosisanpassung der Antiarrhythmika notwendig
Antiasthmatika		
<u>Theophyllin</u>	CYP3A4 Induktion/ Metabolismus von Theophyllin wird durch Rifampicin beschleunigt	Serumspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Theophyllin nötig
Antibiotika		
<u>Pyrazinamid</u>	CYP3A4 Induktion	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko. Überwachung der Leberfunktion
<u>Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)-Rifampicin</u>	Clearance von Rifampicin ist verringert, Plasma- level, AUC und C _{max} von Rifampicin erhöht	Gesteigerte Hepatotoxizität, Überwachung der Leberfunktion
<u>Azithromycin</u> <u>Clarithromycin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Azithromycin und Clarithromycin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungs- verlust von Azithromycin und Clarithromycin möglich
<u>Chloramphenicol</u> <u>Doxycyclin</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Doxycyclin und Chloramphenicol ▼	Wirkungsverlust von Doxycyclin und Chloramphenicol, Dosiserhöhung von Doxycyclin und Chloramphenicol not- wendig
<u>Ciprofloxacin</u> <u>Moxifloxacin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Elimination von Moxifloxacin und Ciprofloxacin beschleunigt	Keine Dosisanpassung notwendig
<u>Dapson</u>	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Dapson beschleunigt	Wirkungsverlust von Dapson möglich, ggf. Dosiserhöhung von Dapson
<u>Linezolid</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ AUC und C _{max} von Linezolid durch Rifampicin herabgesetzt	Wirkungsverlust von Linezolid möglich
<u>Metronidazol</u>	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Metronidazol beschleunigt, AUC ▼	Wirkungsverlust von Metronidazol möglich, ggf. Dosis- anpassung von Metronidazol
<u>Telithromycin</u>	CYP3A4 Induktion/ AUC ▼ (um 86%), C _{max} ▼ (um 79%) von Telithromycin	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, eine Therapie mit Telithromycin sollte frühestens zwei Wochen nach Ende der EREMFAT® 450 mg – Therapie erfolgen
Anticholinergika		
<u>Darifenacin</u>	CYP3A4 Induktion/ Abbau von Darifenacin wird durch Rifampicin beschleunigt	Wirkungsverlust von Darifenacin möglich, ggf. Dosisan- passung von Darifenacin nötig
Antidepressiva		
<u>Amitriptylin</u> <u>Nortriptylin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin ▼	Wirkungsverlust vom Amitriptylin und Nortriptylin möglich; Dosisanpassung von Amitriptylin und Nortriptylin mög- licherweise notwendig
<u>Citalopram</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Abbau von Citalopram wird durch Rifampicin beschleunigt	Verschlechterung der Kontrolle der neurologischen Grund- erkrankung möglich
<u>Mirtazapin</u>	CYP3A4 Induktion/ Erhöhte Clearance von Mirtazapin	Wirkungsverlust von Mirtazapin möglich, ggf. Dosiserhö- hung von Mirtazapin nötig
<u>Sertralin</u>	CYP3A4 Induktion/ Metabolisierung von Sertralin ▲	Wirkungsverlust und verstärkte Angstsymptomatik mög- lich, ggf. Dosiserhöhung von Sertralin nötig
Antidiabetika		
<u>Insulin und Derivate</u> <u>Sulfonylharnstoffe</u> <u>Biguanide</u> <u>Glinide</u> <u>DPP4-Hemmer</u>	CYP3A4 Induktion/ Wirkung der Antidiabetika kann durch Rifampicin sowohl verstärkt als auch vermindert sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, ggf. Dosisanpas- sung der Antidiabetika notwendig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antiepileptika		
<u>Carbamazepin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Metabolismus von Carbamazepin wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepin-spiegelbestimmung notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
<u>Lamotrigin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ AUC und $t_{1/2}$ von Lamotrigin ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Wirkungsverlust von Lamotrigin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Lamotrigin notwendig
<u>Phenytoin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Metabolismus von Phenytoin wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, Bestimmung der Phenytoinplasmalevel, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin
<u>Valproinsäure</u>	CYP3A4 Induktion/ Rifampicin erhöht die Clearance und verringert dadurch die Plasmakonzentration von Valproinsäure	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig
Antihistaminika		
<u>Cimetidin</u> <u>Ranitidin</u>	P-gp-Induktion/ Elimination von Cimetidin und Ranitidin beschleunigt	Wirkungsverlust von Cimetidin und Ranitidin möglich
<u>Fexofenadin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Fexofenadin ▼	Ggf. Dosisanpassung von Fexofenadin nötig.
Antikoagulantien		
<u>Rivaroxaban</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Rivaroxaban ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Dosiserhöhung von Rivaroxaban notwendig
<u>Apixaban</u> <u>Dabigatran</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Apixaban und Dabigatran ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Phenprocoumon, Warfarin und andere Cumarine</u>	CYP3A4 Induktion/ Metabolismus wird durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Phenprocoumon, Warfarin und anderen Cumarinen möglich, engmaschige Kontrolle der Quick- und INR-Werte, insbesondere bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Phenprocoumon, Warfarin und anderen Cumarinen nötig
Antimykotika		
<u>Caspofungin</u>	P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Caspofungin ▼	Wirkungsverlust von Caspofungin, Dosiserhöhung von Caspofungin notwendig
<u>Fluconazol</u>	CYP3A4 Induktion/ AUC, C_{max} und Plasmakonzentration von Fluconazol durch Rifampicin herabgesetzt	Alternatives Antimykotikum sollte verwendet werden, Wirkungsverlust von Fluconazol möglich, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Fluconazol nötig
<u>Itraconazol</u> <u>Ketoconazol</u>	CYP3A4 Induktion/ AUC, C_{max} und Plasmakonzentration von Itraconazol und Ketoconazol herabgesetzt	Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
<u>Voriconazol</u>	CYP3A4 Induktion/ C_{max} und AUC von Voriconazol um 93 % bzw. 96 % herabgesetzt	Therapieversagen → kontraindiziert (siehe 4.3)
<u>Terbinafin</u>	CYP3A4 Induktion/ Clearance von Terbinafin ist erhöht	Dosisanpassung nicht notwendig
Antiparasitika		
<u>Atovaquon</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Atovaquon ist um 52 % verringert	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Chinin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Elimination von Chinin beschleunigt, $t_{1/2}$ von Chinin ▼	Überwachung der Chininspiegel und kardiale Kontrolle notwendig, insbesondere auch bei Therapieende mit EREM FAT® 450 mg, ggf. Dosiserhöhung von Chinin notwendig
<u>Chloroquin</u> <u>Hydroxychloroquin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Rifampicin kann Metabolismus von Chloroquin und Hydroxychloroquin beschleunigen	Wirkungsverlust von Chloroquin und Hydroxychloroquin möglich, enge Überwachung notwendig
<u>Ivermectin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Ivermectin ▼	Wirkungsverlust von Ivermectin möglich
<u>Mefloquin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Mefloquin ▼ um 19 %	Wirkungsverlust von Mefloquin möglich, ggf. Dosisanpassung von Mefloquin notwendig, enge Überwachung auch nach Absetzen von EREM FAT® 450 mg, Risiko der Mefloquin Resistenzentwicklung ▲

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Beta-Blocker		
Atenolol Bisoprolol Carvedilol Celiprolol Metoprolol Nadolol Talinolol Teratolol Möglicherweise andere Beta-Blocker, die hepatisch abgebaut werden	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Beta-Blockern kann durch Rifampicin verringert sein	Kardiale Kontrolle angezeigt; ggf. Dosisanpassung der Beta-Blocker notwendig
Calciumantagonisten		
Amlodipin Diltiazem Lercanidipin Manidipin Nifedipin Nilvadipin Nisoldipin Verapamil	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration der Calciumantagonisten ▼	Wirkungsverlust der Calciumantagonisten möglich; sofern eine Dosisanpassung der Calciumantagonisten erforderlich ist, ist auf eine erneute Anpassung nach Absetzen von EREM FAT® 450 mg zu achten
Chemokinrezeptor-5-Antagonist		
Maraviroc	CYP3A4 Induktion/ C _{max} um 66 % und AUC um 63 % von Maraviroc durch Rifampicin herabgesetzt	Enge Überwachung nötig, Wirkungsverlust von Maraviroc möglich, Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich
COX-2-Inhibitoren		
Celecoxib Etoricoxib Rofecoxib	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Metabolismus von Celecoxib, Etoricoxib und Rofecoxib wird durch Rifampicin beschleunigt	Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Celecoxib, Etoricoxib und Rofecoxib nötig; auf eine erneute Anpassung nach Absetzen von EREM FAT® 450 mg ist zu achten
Endothelinantagonisten		
Bosentan	CYP3A -Induktion/ Aufnahme und Metabolismus von Bosentan werden beeinflusst; zu Beginn der Therapie steigen die Bosentan-Talspiegel nach erster Rifampicin-Gabe verstärkt an, im „steady state“ überwiegt der Einfluss von Rifampicin auf den Metabolismus von Bosentan, wodurch die Plasmakonzentration verringert wird	Enge Überwachung, Leberfunktionstests notwendig
Entzündungshemmer		
Sulfasalazin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Verringerte Plasmakonzentration von Sulfapyridin, einem Metaboliten von Sulfasalazin	Wirkungsverlust von Sulfasalazin möglich, Überwachung notwendig
Glucocorticoide		
Budesonid	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Budesonid kann durch Rifampicin verringert sein	Enge Überwachung, Wirkung von Budesonid kann herabgesetzt sein
Cortison Dexamethason Fludrocortison Hydrocortison Methylprednisolon Prednison Prednisolon	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon kann durch Rifampicin verringert sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Glucocorticoide bei Therapiebeginn und -ende erforderlich
Herzglykoside		
Digitoxin Digoxin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Digitoxin und Digoxin kann durch Rifampicin verringert sein	Engmaschige kardiale Kontrolle und Serumspiegelbestimmung der Herzglykoside, ggf. Dosisanpassungen von Digitoxin und Digoxin notwendig
Hormonale Kontrazeptiva		
Norethisteron Mestranol Ethinylestradiol	CYP3A4-Induktion/ Elimination von Kontrazeptiva durch Rifampicin beschleunigt	Reduzierte Wirksamkeit; zusätzliche nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen empfohlen, Abweichungen bei der Menstruation möglich
Hormone		
Levothyroxin	CYP3A4-Induktion/ Plasmakonzentration von Levothyroxin ▼, Thyreotropinlevel ▲	Überwachung der Thyreotropinspiegel wird empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Levothyroxin bei Therapiebeginn und -ende mit EREM FAT® 450 mg nötig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
5-HT₃-Antagonisten		
Ondansetron	CYP3A4-Induktion/ Plasmakonzentration von Ondansetron ▼	Antiemetischer Effekt kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung von Ondansetron nötig
HIV-1-Attachment-Inhibitor		
Fostemsavir	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Temsavir (aktiver Metabolit) ▼	Wirkungsminderung von Fostemsavir
Hypnotika		
Zaleplon Zolpidem Zopiclon	CYP3A4 Induktion/ Plasmalevel von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon ▼	Wirkungsverlust von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon möglich, Überwachung nötig
Immunmodulatoren		
Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff	Wirkungsverlust des Impfstoffs (auch bei Anwendung gegen Blasenkarzinom)	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Interferon beta-1a	CYP3A4 und P-gp-Induktion	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko. Enge Überwachung, Leberfunktionstests, wenn ALT > 5-fach über normal, wird eine Dosisreduktion von Interferon beta-1a empfohlen, welche nach Normalisierung der ALT-Werte wieder gesteigert werden kann
Immunsuppressiva		
Azathioprin Tacrolimus	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Elimination von Azathioprin und Tacrolimus durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Risiko einer Transplantatabstoßung besteht
Ciclosporin Everolimus Temsirolimus	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Eliminierung von Ciclosporin, Everolimus und Temsirolimus wird durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Risiko einer Transplantatabstoßung besteht, wenn gleichzeitige Anwendung notwendig, dann enge Überwachung der Plasmalevel und Dosisanpassung von Ciclosporin, Everolimus und Temsirolimus
Sirolimus Mycophenolat	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Elimination von Sirolimus und Mycophenolat durch Rifampicin beschleunigt, C _{max} ▼ und AUC ▼ von Sirolimus und Mycophenolat	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen; Risiko einer Transplantatabstoßung besteht; wenn gleichzeitige Anwendung notwendig, dann enge Überwachung der Plasmalevel und Dosisanpassung von Sirolimus und Mycophenolat erforderlich
Leflunomid/Teriflunomid	CYP3A4 -Induktion/ Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Leflunomid ist um ca. 40 % durch Rifampicin erhöht, durch die lange t _{1/2} von Leflunomid Anreicherung möglich	Erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Immunsuppression und Myelosuppression, Leberenzyme und Bilirubin sollten vor Beginn der Leflunomidtherapie gemessen werden und dann mind. monatlich für die ersten 6 Monate der Therapie und dann im Abstand von 6–8 Wochen, Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder erhöhten Transaminasewerten (ALT > 2-fach normal) sollten Leflunomid nicht einnehmen, Therapieabbruch bei ALT > 3-fach normal, Eliminierung des aktiven Leflunomid-Metaboliten mit Cholestyramin oder Aktivkohle, wöchentliche Kontrollen, ggf. Waschung wiederholen
Integrasehemmer		
Bictegravir Cabotegravir	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration ▼	Wirkungsverlust der Integrasehemmer, Gefahr der Resistenzentwicklung → kontraindiziert (siehe 4.3)
Dolutegravir Raltegravir	CYP3A4 und UGT1A Induktion/ AUC ▼, C _{max} ▼	Wirkungsverlust von Dolutegravir und Raltegravir, Dosiserhöhung ist erforderlich
Kontrastmittel		
Röntgenkontrastmittel (z. B. für die Gallenblasenuntersuchung)	Gallenausscheidung von Röntgenkontrastmitteln kann durch Rifampicin verzögert sein	Test sollte vor der morgendlichen Einnahme von EREMFAT® 450 mg durchgeführt werden
Lipidsenker		
Fluvastatin	CYP3A4-Induktion/ Metabolisierung von Fluvastatin wird durch Rifampicin beschleunigt, C _{max} von Fluvastatin (um 59%) ▼	Wirkungsverlust von Fluvastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Fluvastatin erforderlich
Simvastatin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Simvastatin durch Rifampicin verringert, C _{max} (um 90%) ▼, AUC (um 87%) ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Simvastatin wahrscheinlich, bei Therapie: enge Überwachung, Dosisanpassung nötig
Pravastatin	P-gp-Induktion/ Orale Bioverfügbarkeit von Pravastatin kann durch Rifampicin in einigen Patienten verringert sein	Wirkungsverlust von Pravastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Pravastatin erforderlich

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Lipidsenker		
<u>Atorvastatin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Atorvastatin durch Rifampicin verringert, AUC (um 78 %) ▼	Wirkungsverlust von Atorvastatin möglich, enge Überwachung, Einnahme von EREMFAT® 450 mg und Atorvastatin zum gleichen Zeitpunkt empfohlen um WW zu verringern
<u>Ezetimib</u>	P-gp-Induktion/ Wirkung von Ezetimib kann durch Rifampicin herabgesetzt sein	Wirkungsverlust von Ezetimib möglich, enge Überwachung
Neuroleptika		
<u>Clozapin</u> <u>Quetiapin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Clozapin und Quetiapin durch Rifampicin verringert	Wirkungsverlust von Clozapin und Quetiapin möglich; enge Überwachung des neurologischen Status erforderlich, Serumspiegelbestimmung von Clozapin und Quetiapin empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Clozapin und Quetiapin notwendig
<u>Haloperidol</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Metabolismus von Haloperidol wird durch Rifampicin beschleunigt	Wirkungsverlust von Haloperidol möglich; engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol
<u>Risperidon</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Risperidon ▼, AUC (um 72 %) ▼, C _{max} (um 50 %) ▼	Wirkungsverlust von Risperidon möglich, enge Überwachung erforderlich
Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)		
<u>Etravirin</u>	CYP3A4 Induktion / Nicht untersucht	Nur in Kombination mit kontraindizierten Proteaseinhibitoren zugelassen → kontraindiziert (siehe 4.3)
<u>Doravirin</u> <u>Nevirapin</u> <u>Rilpivirin</u>	CYP3A4 Induktion / Plasmakonzentration und AUC von NNRTIs herabgesetzt	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Reverse-Transkriptasehemmer → kontraindiziert (siehe 4.3)
<u>Efavirenz</u>	CYP3A4 Induktion / C _{max} und AUC von Efavirenz ist durch Rifampicin verringert	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko ggf. Dosiserhöhung von Efavirenz, enge Überwachung der Efavirenzspiegel, Leberfunktionstests vor und während der Behandlung erforderlich
Nichtstrukturprotein 5A- Inhibitoren		
<u>Elbasvir</u> <u>Ledipasvir</u> <u>Ombitasvir</u> <u>Pibrentasvir</u> <u>Velpatasvir</u>	P-gp and CYP3A4 Induktion/ C _{max} und AUC von Nichtstrukturprotein 5A-Inhibitoren ist durch Rifampicin verringert	Wirkverlust → kontraindiziert (siehe 4.3)
Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)		
<u>Abacavir</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Abacavir möglicherweise leicht durch Rifampicin reduziert	Klinische Relevanz nicht bekannt
<u>Tenofoviralfenamid</u>	P-gp Induktion/ AUC von Tenofoviralfenamid ▼	Ggf. Dosisanpassung von Tenofoviralfenamid
<u>Zidovudin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ C _{max} (um 43 %) ▼ und AUC (um 47 %) ▼ von Zidovudin	Enge Überwachung der Zidovudinwirkung erforderlich, Wirkungsverlust möglich, wenn Zidovudin in einem funktionierenden antiretroviralen Therapieregime verwendet wird, ist die Dosisanpassung häufig nicht notwendig, Entscheidung sollte von einem HIV-Experten getroffen werden
Polymerase-Inhibitoren		
<u>Dasabuvir</u>	CYP3A4 Induktion/ Starke erniedrigte Plasmakonzentration von Dasabuvir	Wirkungsverlust von Dasabuvir → kontraindiziert (siehe 4.3)
<u>Sofosbuvir</u>	P-gp Induktion/ Starke erniedrigte Plasmakonzentration von Sofosbuvir	Wirkungsverlust von Sofosbuvir → kontraindiziert (siehe 4.3)
Opioidantagonisten		
<u>Naltrexon</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko, Leberfunktionstests erforderlich
Osteoporosemittel		
<u>Cinacalcet</u>	CYP3A4-Induktion/ Metabolisierung von Cinacalcet möglicherweise beschleunigt	Wirkungsverlust von Cinacalcet möglich, ggf. Dosisanpassung von Cinacalcet erforderlich

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Pharmakokinetische Booster		
<u>Cobicistat</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration ▼	Wirkungsverlust von Cobicistat → kontraindiziert (siehe 4.3)
Phosphodiesterase-4-Hemmer		
<u>Roflumilast</u>	CYP3A4-Induktion/ C _{max} und AUC von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid sind durch Rifampicin herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte aufgrund der starken Interaktion mit Rifampicin vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Roflumilast
Proteaseinhibitoren		
<u>Atazanavir</u> <u>Darunavir</u> <u>Fosamprenavir</u> <u>Glecaprevir</u> <u>Grazoprevir</u> <u>Indinavir</u> <u>Lopinavir</u> <u>Paritaprevir</u> <u>Ritonavir</u> <u>Saquinavir</u> <u>Tipranavir</u> <u>Voxilaprevir</u>	CYP3A4 Induktion / Bioverfügbarkeit (AUC) der Proteaseinhibitoren ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Proteaseinhibitoren → kontraindiziert (siehe 4.3)
Proteinkinaseinhibitor		
<u>Regorafenib</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion / Plasmakonzentrationen Regorafenib ▼, Metabolisation zu aktiven Metaboliten ▲	Auswirkungen auf Wirksamkeit unbekannt
<u>Ruxolitinib</u>	CYP3A4-Induktion / C _{max} und AUC von Ruxolitinib sind durch Rifampicin, um 52 % bzw. 71 % herabgesetzt	Enge Überwachung und Titration der Ruxolitinib-Dosis
Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM)		
<u>Tamoxifen</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ C _{max} und AUC von Tamoxifen sind durch Rifampicin um 55 % bzw. 86 % herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Tamoxifen
<u>Toremifen</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ C _{max} und AUC von Toremifen sind durch Rifampicin um 55 % bzw. 87 % herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, regelmäßige Messung der Elektrolyte, Blutbild, Leberfunktionstest, ggf. Dosisanpassung von Toremifen
Thrombozytenaggregationshemmer		
<u>Clopidogrel</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Rifampicin führt zu einer verstärkten Aktivierung und Wirkung von Clopidogrel	Enge Überwachung nötig, Blutgerinnungshemmender Effekt von Clopidogrel wird verstärkt, erhöhte Blutungsneigung
Tranquillanzien		
<u>Benzodiazepine</u> (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	CYP3A4 Induktion/ Metabolismus der Benzodiazepine kann durch Rifampicin beschleunigt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
<u>Buspiron</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration und t _{1/2} von Buspiron ▼	Anxiolytischer Effekt von Buspiron kann herabgesetzt sein, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Buspiron
Urikosurika		
<u>Probenecid-Rifampicin</u>	Plasmakonzentration von Rifampicin kann durch Probenecid in einigen Patienten erhöht sein.	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko. Überwachung der Leberfunktionswerte
Vitamine		
<u>Vitamin D</u>	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Vitamin D wird durch Rifampicin reduziert	Symptomatische Erkrankung der Knochen erst bei längerer Rifampicin-Gabe (> 1 Jahr) zu erwarten; im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calciumspiegel, der Serum-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich
Zytostatika		
<u>Bendamustin</u>	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmalevel von Bendamustin werden durch Rifampicin verringert, während die Plasmalevel der aktiven Metabolite von Bendamustin durch Rifampicin erhöht werden	Enge Überwachung notwendig, erhöhte Konzentration der Bendamustin-Metabolite könnte zu einer veränderten Wirkung von Bendamustin führen und Risiko von Nebenwirkungen erhöhen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Zytostatika		
Bexaroten	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Bexaroten kann möglicherweise durch Rifampicin verringert sein	Überwachung notwendig
Clofarabin	CYP3A4 und P-gp-Induktion	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko, enge Überwachung der Leberfunktion erforderlich
Gefitinib	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Metabolisierung von Gefitinib wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Gefitinib erforderlich
Imatinib	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ AUC und C _{max} von Imatinib durch Rifampicin um 74 % bzw. 54 % verringert	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Imatinib wahrscheinlich
Irinotecan	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Elimination von Irinotecan durch Rifampicin beschleunigt, AUC von Irinotecan (aktive Metabolite) ▼	Wirkungsverlust von Irinotecan möglich, ggf. Dosisanpassung von Irinotecan erforderlich
Methotrexat	CYP3A4 und P-gp-Induktion	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko, Leberfunktionstests erforderlich
Pazopanib	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Metabolisierung von Pazopanib wird durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Pazopanib möglich
Thioguanin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko, Leberfunktionstests notwendig

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

Schwangerschaft:

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

Bei einer bereits bestehenden Schwangerschaft darf Rifampicin während des ersten Trimenons nur bei unbedingter Notwendigkeit verordnet werden, da eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos nicht auszuschließen ist. Im zweiten und dritten Trimenon darf Rifampicin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Bei Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann Rifampicin zu einer erhöhten Blutungsneigung bei Mutter und Neugeborenem führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Stillzeit:

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

Die Anwendung von EREMFAT® 450 mg in der Stillzeit sollte dennoch nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Fertilität:

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle auf Seite 13

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Folgende Symptome sind nach akuter Überdosierung beschrieben worden:

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



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



Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					
					Postnatale Blutungen bei der Mutter und dem Neugeborenen ^g
Gefäßerkrankungen					
					Leukozytoklastische Vaskulitis

^a mit Fieber, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten antinukleärer Antikörper.

^b in Zusammenhang mit intermittierender bzw. nach nicht regelmäßiger Rifampicin-Einnahme, ähnliche Symptomatik wie lupusähnliches Syndrom (siehe auch 4.4).

^c in Zusammenhang mit einer antituberkulösen Kombinationstherapie von Rifampicin und anderen Mitteln beobachtet, Reaktionen konnten nicht sicher einem Wirkstoff zugeordnet werden.

^d infolge der Beeinflussung des Stoffwechsels der Steroidhormone durch Rifampicin.

^e durch Eigenfarbe des Rifampicins bedingt und unbedenklich (siehe auch 4.4).

^f meist vorübergehender Natur.

^g bei Anwendung während der letzten Schwangerschaftswochen (siehe auch 4.4 und 4.6).

Therapie von Intoxikationen

Nach oraler Aufnahme vermutlich toxischer Dosen von EREMFAT® 450 mg ist sofort in geeigneter Weise für eine Eliminierung des Arzneimittels zu sorgen (ggf. Magenspülung, Gabe von Aktivkohle). Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch. Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes sind notwendig (siehe Abschnitt 4.4). Durch Hämo- und Peritonealdialyse ist keine bedeutsame Minderung der Rifampicin-Serumkonzentration zu erzielen. Sofern erforderlich, sind allgemeine supportive Maßnahmen zur Erhaltung der vitalen Funktion einzuleiten. Die Kontaktierung einer Giftnotrufzentrale sollte in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J04AB02

Wirkmechanismus

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

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

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gegenüber *Mycobacterium tuberculosis*

Rifampicin zeigt gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* einen konzentrationsabhängigen bakteriziden Effekt. Das Ausmaß der Bakterizidie hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve;

Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) ab.

Resistenzmechanismus

Bei *M. tuberculosis* ist die Rifampicin-Resistenz assoziiert mit Mutationen im *rpoB*-Gen. Dieses Gen kodiert für die β -Untereinheit der DNA-abhängigen bakteriellen RNA-Polymerase. Die Mutation dieses Gens führt zur Einschnitt-Hochresistenz von *M. tuberculosis* gegen Rifampicin.

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

Die Ausbildung einer Resistenz von nicht-tuberkulösen Mykobakterien ist ebenfalls mit Mutationen im *rpoB*-Gen assoziiert (z. B. *Mycobacterium kansasii*), jedoch existieren zusätzliche Hinweise, dass auch weitere Mechanismen an der Entstehung einer Rifampicin-Resistenz beteiligt sind.

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

Empfindlichkeitsprüfung

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

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

Nichttuberkulöse Mykobakterien, die einen MHK-Wert größer als 2,0 mg/l aufweisen (Flüssigkultur), werden als resistent gegenüber Rifampicin eingestuft (Nationales Referenzzentrum).

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Tuberkulose

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz für die Erreger der Tuberkuloseerkrankung mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (u. a. *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*) gegenüber Rifampicin variiert örtlich und im Verlauf der Zeit. Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von 2,1 % (2010), 2,2 % (2011), 2,4 % (2012) und 3,9 % (2013) an. Dies bedeutet, dass die Erreger der Tuberkuloseerkrankung üblicherweise empfindlich gegenüber Rifampicin sind. In jedem Fall sollte bei der Wahl des Therapieregimes eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Nichttuberkulöse Mykobakterien

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

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

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

Eine natürliche Resistenz gegen Rifampicin weisen die folgenden nichttuberkulösen Mykobakterien auf:

- *Mycobacterium abscessus*
- *Mycobacterium chelonae*
- *Mycobacterium fortuitum*



- *Mycobacterium gordonae*
- *Mycobacterium lentiflavum*
- *Mycobacterium mucogenicum*
- *Mycobacterium simiae*
- *Mycobacterium smegmatis*
- *Mycobacterium terrae* (Komplex)

Mycobacterium leprae

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

Neisseria meningitidis

Antibiotikaresistenzen (nach Kriterien des CLSI) gegen Rifampicin traten nach Daten des NRZ für Meningokokken (2007) bei *Neisseria meningitidis* nicht auf.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Rifampicin wird aus dem Gastrointestinaltrakt nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Rifampicin sinkt von 93 % nach der ersten Einzelgabe auf 68 % nach dreiwöchiger Therapie. Diese Reduktion lässt auf die Induktion eines „First-Pass-Effektes“ schließen. Zwei Stunden nach oraler Gabe von 450 mg Rifampicin sind maximale Konzentrationen im Serum von 5–13 mg/l zu finden. Die Werte können individuell stark schwanken und können außerdem durch Wechselwirkungspartner beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 70–90 %. Der Wirkstoff weist eine gute Zell- und Gewebepenetration auf, die sich in dem hohen Verteilungsvolumen von über 1 l/kg widerspiegelt. In der Leber sind bis über 20-fach höhere Konzentrationen, in den Nieren bis 5-fach höhere Konzentrationen als im Serum zu finden. Aufgrund seiner guten Lipidlöslichkeit ist Rifampicin beim pH-Wert des Blutes nur zu etwa 25 % negativ ionisiert, womit die schnelle Verteilung aus dem Blutplasma in andere Körperflüssigkeiten und Gewebe teilweise begründet ist.

Im Muskelgewebe können 50–70 % und im Knochen 10–20 % der Serumkonzentration erreicht werden. Im käsig veränderten Kaverninhalt bleiben die Konzentrationen unterhalb der Serumwerte. Geringere Konzentrationen als im Serum finden sich

im Liquor cerebrospinalis (10–85 %), in der Pleura-Flüssigkeit (5–40 %), im Sputum (bis zu 20 %) und im Speichel (bis 15 %). In Schweiß und Tränen ist Rifampicin nur in Spuren nachweisbar.

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

Rifampicin weist eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

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

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Dialysierbarkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität und Kanzerogenität

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

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hochdisperses Siliciumdioxid, Saccharin (Ph. Eur.) (E 420), Hypromellose, Macrogol (6000), Propylenglycol (E 1520), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

EREMFAT® 450 mg Filmtabletten sind als PVC/Aluminium Blisterpackungen in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

OP mit 30 Filmtabletten
OP mit 100 Filmtabletten
AP mit 600 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

3260.00.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

25.05.1983/09.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

06.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt