ESTEVE

EREMFAT 450 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EREMFAT 450 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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 Eliminierung 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, Körpergewichts-bezogenen 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 Körpergewichts-bezogenen 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 x 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 Dosierungsbereichs 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.

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 ≥ 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 überwachte 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.

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 nichtmykobakterieller 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 Tuberkulosetherapie 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 Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Therapie der Tuberkulose, der Lepra und der nicht-tuberkulösen Mykobakteriose

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

Kombinationsbehandlung schwerwiegender grampositiver und gramnegativer nichtmykobakterieller 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 multibacillären Lepra einmal pro Monat über 12 Monate angewendet.

Bei der Brucellose wird die Kombinationstherapie 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.
- Rifampicin ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die stark von seinem Potenzial zur Induktion von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen und Transportern betroffen sind;
- 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 Nichtstrukturproteins 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.
- Gleichzeitige Therapie mit dem Antipsychotikum Lurasidon.
- Gleichzeitige Therapie mit dem HIV-1-Attachment-Inhibitor Fostemsavir.
- Gleichzeitige Therapie mit HIV-1-Kapsid-Inhibitor Lenacapavir.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Durch Rifampicin – Monotherapie wird eine rasche Resistenzentwicklung (Einstufen-Resistenz) bei Mykobakterien und anderen Erregern hervorgerufen (siehe Abschnitt 5.1). Um die Entwicklung und Verbreitung von Bakterienstämmen mit Rifampicin-Resistenz zu verhindern, ist Rifampicin immer mit mindestens einem weiteren Antibiotikum/Chemotherapeutikum zu kombinieren.
Lediglich zur Meningitis-Prophylaxe wird Rifampicin in einer hohen Dosis über nur 2 Tage (siehe Abschnitt 4.2) in Monotherapie angewendet.

Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5):
Aufgrund einer Induktion des arzneimittelabbauenden Systems kann Rifampicin den Metabolismus gleichzeitig angewendeter Arzneimittel beeinflussen. Es ist auch eine Beeinflussung der Verstoffwechselung 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 angewendeter 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 Induktor des p-Glycoproteins und kann die Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir signifikant erniedrigen. Die Plasmakonzentration von Dasabuvir können aufgrund der starken Cytocrom 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.

Nichtnucleosidische Reverse Transkriptaseinhibitoren (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).

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

Zidovudin
Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Zidovudin wurden signifikant erniedrigte Plasmaspiegel von Zidovudin 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 Rifampicintherapie 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 Rifampicingabe (> 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 Nor-

malisierung 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 Rifampicinbehandlung nach Auftreten einer Purpura fortgeführt oder wieder aufgenommen wurde.

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

Das Flu-Syndrom wird fast ausschließlich bei intermittierender bzw. nach nicht regelmäßiger Rifampicineinnahme beobachtet und tritt umso häufiger auf, je höher die einzelnen Dosen und je länger das dazwischen liegende 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 Rifampicingabe (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 (Arzneimittelexanthem 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 Koproporphyrie (HKP) bedarf besonderer Vorsichtsmaßnahmen. Die Reaktionen betroffener Patienten fallen sehr individuell aus und sind offensichtlich abhängig von der individuellen Zugehörigkeit zu einer der Risikogruppen und von dem Grad der Aktivierung in unterschiedlichen Phasen des hepatischen Porphyrie-Prozesses. Die Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel sollte durch Untersuchungen auf Porphyrinvorläufer und Porphyrine im Urin regelmäßig kontrolliert werden. In jedem Fall sollte der Rat eines Porphyrie-Experten eingeholt werden.

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

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

Kontrolle der Nierenfunktion:
Die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion (z. B. Serumkreatinin-Bestimmung) ist vor allem bei längerfristiger Anwendung von Rifampicin erforderlich.
Das Auftreten eines akuten Nierenversagens, einer interstitiellen Nephritis sowie von Tubulusnekrosen während der Therapie mit Rifampicin wurde berichtet. Ein sofortiger und endgültiger Therapieabbruch ist in solchen Fällen erforderlich. Im Allgemeinen kommt es nach Absetzen der Therapie zu einer Normalisierung der Nierenfunktion.

Kontrolle des Blutbildes:
Regelmäßige Blutbildkontrollen müssen ebenfalls durchgeführt werden, da unter Rifampicintherapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Blut und Blutbestandteile auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Unter Behandlung mit Rifampicin können eine Vitamin-K abhängige Koagulopathie und schwere Blutungen auftreten. Es wird empfohlen, Patienten auf das Auftreten einer Koagulopathie zu überwachen, insbesondere Patienten mit einem Blutungsrisiko. Falls erforderlich, sollte eine Supplementierung von Vitamin K in Betracht gezogen werden (Vitamin-K-Mangel, Hypoprothrombinämie).

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 B_{12} und Folsäure sind nicht verwertbar.

Rifampicin kann kompetitiv die Bromsulfophthaleinausscheidung hemmen und damit eine Leberfunktionsstörung vortäuschen. Der Bromsulfophthalein-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.

Paradoxe Arzneimittelreaktion
Nach anfänglicher Besserung der Tuberkulose unter Therapie mit Arzneimitteln zur Behandlung von Tuberkulose können sich die Symptome wieder verschlechtern. Bei den betroffenen Patienten wurde eine klinische oder radiologische Verschlechterung bestehender Tuberkuloseläsionen 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 Therapieversagen hin.

Die Ursache für diese paradoxe Reaktion ist noch unklar, aber eine übermäßige Immunreaktion wird als mögliche Ursache vermutet. Bei Verdacht auf eine paradoxe Reaktion sollte gegebenenfalls eine symptomatische Therapie zur Unterdrückung der übermäßigen Immunreaktion eingeleitet werden. Darüber hinaus wird eine Fortsetzung der geplanten Kombinationstherapie gegen Tuberkulose empfohlen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, bei einer Verschlechterung ihrer Symptome unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Die auftretenden Symptome sind in der Regel spezifisch für die betroffenen Gewebe. Mögliche allgemeine Symptome sind unter anderem Husten, Fieber, Müdigkeit, Atemnot, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Schwäche (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol.
Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen EREMFAT 450 mg nicht einnehmen/erhalten.

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

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

EREMFAT 450 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

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

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

▲: Steigt
▼: Sinkt
AUC: Fläche unter der Kurve
C_{max}: Maximale Wirkstoffkonzentration im Blut
$t_{1/2}$: Halbwertszeit

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

Siehe Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
ACE-Hemmer		
Enalapril Spirapril	Mechanismus unbekannt/ Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Enalapril und Spirapril ▼	Überwachung des Blutdrucks, ggf. Dosisanpassung von Enalapril und Spirapril
Adsorbentien		
Aktivkohle-Rifampicin	Resorption von Rifampicin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Rifampicin möglich
Alpha-1-Antagonisten		
Bunazosin	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration und AUC von Bunazosin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Bunazosin wahrscheinlich
Analgetika		
Diclofenac	CYP3A4 Induktion/ AUC und C_{max} von Diclofenac ▼	Wirkungsverlust von Diclofenac möglich, Überwachung wird empfohlen
Opioide-Rifampicin (wie z. B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)	CYP3A4 Induktion/ Metabolismus der Opioide wird durch Rifampicin beschleunigt, Bioverfügbarkeit von Rifampicin kann verringert sein	Zeitlich versetzte Einnahme wird empfohlen, enge Überwachung, Dosiserhöhung der Opioide u.U. notwendig
Paracetamol	CYP3A4 Induktion/ Rifampicin kann den Abbau von Paracetamol beschleunigen.	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung. Hepatotoxizitätsrisiko ist erhöht.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Anästhetika		
Alfentanil	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Alfentanil ist beschleunigt (ca. 3-fach)	Wirkungsverlust von Alfentanil möglich, ggf. Dosisanpassung von Alfentanil notwendig
Ropivacain	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		
Losartan	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
Antihelminthika		
Praziquantel	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Praziquantel ▼	Kontrolle der Praziquantelspiegel empfohlen
Antiarrhythmika		
Amiodaron Chinidin Disopyramid Lorcainid Propafenon Tocainid	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Antiarrhythmika kann durch Rifampicin verringert sein	Herzrhythmuskontrolle angezeigt; ggf. Dosisanpassung der Antiarrhythmika notwendig
Antiasthmatika		
Theophyllin	CYP3A4 Induktion/ Metabolismus von Theophyllin wird durch Rifampicin beschleunigt	Serumspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere bei Therapiebeginn- und ende, ggf. Dosisanpassung von Theophyllin nötig
Antibiotika		
Pyrazinamid	CYP3A4 Induktion	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko. Überwachung der Leberfunktion
Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)-Rifampicin	Clearance von Rifampicin ist verringert, Plasmalevel, AUC und C_{max} von Rifampicin erhöht	Gesteigerte Hepatotoxizität, Überwachung der Leberfunktion
Azithromycin Clarithromycin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Azithromycin und Clarithromycin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Azithromycin und Clarithromycin möglich
Chloramphenicol Doxycyclin	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Doxycyclin und Chloramphenicol ▼	Wirkungsverlust von Doxycyclin und Chloramphenicol, Dosiserhöhung von Doxycyclin und Chloramphenicol notwendig
Ciprofloxacin Moxifloxacin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Elimination von Moxifloxacin und Ciprofloxacin beschleunigt	Keine Dosisanpassung notwendig
Dapson	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Dapson beschleunigt	Wirkungsverlust von Dapson möglich, ggf. Dosiserhöhung von Dapson
Linezolid	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ AUC und C_{max} von Linezolid durch Rifampicin herabgesetzt	Wirkungsverlust von Linezolid möglich
Metronidazol	CYP3A4 Induktion/ Elimination von Metronidazol beschleunigt, AUC ▼	Wirkungsverlust von Metronidazol möglich, ggf. Dosisanpassung von Metronidazol
Telithromycin	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
Cefazolin und andere Cephalosporine mit Methylthiotetrazol-Kette)	Vitamin-K-Mangel kann eine Vitamin-K-abhängige Koagulopathie verursachen	Gleichzeitige Verabreichung sollte vermieden werden. Dies kann zu schweren Gerinnungsstörungen, eventuell mit tödlichem Ausgang (besonders bei hohen Dosen), führen.
Anticholinergika		
Darifenacin	CYP3A4 Induktion/ Abbau von Darifenacin wird durch Rifampicin beschleunigt	Wirkungsverlust von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antidepressiva		
Amitriptylin Nortriptylin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin ▼	Wirkungsverlust vom Amitriptylin und Nortriptylin möglich; Dosisanpassung von Amitriptylin und Nortriptylin möglicherweise notwendig
Citalopram	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Abbau von Citalopram wird durch Rifampicin beschleunigt	Verschlechterung der Kontrolle der neurologischen Grunderkrankung möglich
Mirtazapin	CYP3A4 Induktion/ Erhöhte Clearance von Mirtazapin	Wirkungsverlust von Mirtazapin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Mirtazapin nötig
Sertralin	CYP3A4 Induktion/ Metabolisierung von Sertralin ▲	Wirkungsverlust und verstärkte Angstsymptomatik möglich; ggf. Dosiserhöhung von Sertralin nötig
Antidiabetika		
Insulin und Derivate Sulfonylharnstoffe Biguanide Glinide DPP4-Hemmer	CYP3A4 Induktion/ Wirkung der Antidiabetika kann durch Rifampicin sowohl verstärkt als auch vermindert sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, ggf. Dosisanpassung der Antidiabetika notwendig
Antiepileptika		
Carbamazepin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Metabolismus von Carbamazepin wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepinspiegelbestimmung notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
Lamotrigin	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
Phenytoin	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
Valproinsäure	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		
Cimetidin Ranitidin	P-gp-Induktion/ Elimination von Cimetidin und Ranitidin beschleunigt	Wirkungsverlust von Cimetidin und Ranitidin möglich
Fexofenadin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Fexofenadin ▼	Ggf. Dosisanpassung von Fexofenadin nötig.
Antikoagulantien		
Rivaroxaban	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Rivaroxaban ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Dosiserhöhung von Rivaroxaban notwendig
Apixaban Dabigatran	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Apixaban und Dabigatran ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Phenprocoumon, Warfarin und andere Cumarine	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		
Caspofungin	P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Caspofungin ▼	Wirkungsverlust von Caspofungin, Dosiserhöhung von Caspofungin notwendig
Fluconazol	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
Itraconazol Ketoconazol	CYP3A4 Induktion/ AUC, C_{max} und Plasmakonzentration von Itraconazol und Ketoconazol herabgesetzt	Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Voriconazol	CYP3A4 Induktion/ C_{max} und AUC von Voriconazol um 93 % bzw. 96 % herabgesetzt	Therapieversagen → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Terbinafin	CYP3A4 Induktion/ Clearance von Terbinafin ist erhöht	Dosisanpassung nicht notwendig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antiparasitika		
Atovaquon	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Atovaquon ist um 52 % verringert	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Chinin	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 EREMFAT 450 mg, ggf. Dosiserhöhung von Chinin notwendig
Chloroquin Hydroxychloroquin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Rifampicin kann Metabolismus von Chloroquin und Hydroxychloroquin beschleunigen	Wirkungsverlust von Chloroquin und Hydroxychloroquin möglich, enge Überwachung notwendig
Ivermectin	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Ivermectin ▼	Wirkungsverlust von Ivermectin möglich
Mefloquin	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 EREMFAT 450 mg, Risiko der Mefloquin Resistenzentwicklung ▲
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 EREMFAT 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 EREMFAT 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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Glucocorticoide		
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 EREMFAT 450 mg nötig
5-HT_3-Antagonisten		
Ondansetron	CYP3A4-Induktion/ Plasmakonzentration von Ondansetron ▼	Antiemetischer Effekt kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung von Ondansetron nötig
HIV-1-Attachment-Inhibitor		
Fostemsavir	CYP3A4 / P-gp und UGT1A1 – Induktion / Plasmakonzentration von Temsavir (aktiver Metabolit) ▼	Wirkungsverlust von Fostemsavir wahrscheinlich → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Integrasehemmer		
Bictegravir Cabotegravir	CYP3A4 / P-gp und UGT1A1 – Induktion / Plasmakonzentration ▼	Wirkungsverlust der Integrasehemmer wahrscheinlich, Gefahr der Resistenzentwicklung → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Dolutegravir Raltegravir	CYP3A4 und UGT1A Induktion/ AUC ▼, C_{max} ▼	Wirkungsverlust von Dolutegravir und Raltegravir, Dosiserhöhung ist erforderlich
HIV-1-Kapsid-Inhibitoren		
Lenacapavir	CYP3A4 / P-gp und UGT1A1 – Induktion / Plasmakonzentration von Lenacapavir durch Rifampicin verringert	Wirkungsverlust von Lenacapavir wahrscheinlich → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
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
Atorvastatin	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
Ezetimib	P-gp-Induktion/ Wirkung von Ezetimib kann durch Rifampicin herabgesetzt sein	Wirkungsverlust von Ezetimib möglich, enge Überwachung
Neuroleptika / Antipsychotika		
Clozapin Quetiapin	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
Haloperidol	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
Lurasidon	CYP3A4 / P-gp und UGT1A1 – Induktion / Plasmakonzentration von Lurasidon ▼	Wirkungsverlust von Lurasidon wahrscheinlich → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Risperidon	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)		
Etravirin	CYP3A4 Induktion / Nicht untersucht	Nur in Kombination mit kontraindizierten Proteaseinhibitoren zugelassen → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Doravirin Nevirapin Rilpivirin	CYP3A4 Induktion / Plasmakonzentration und AUC von NNRTIs herabgesetzt	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Reverse-Transkriptasehemmer → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Efavirenz	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		
Elbasvir Ledipasvir Ombitasvir Pibrentasvir Velpatasvir	P-gp und CYP3A4 Induktion/ C_{max} und AUC von Nichtstrukturprotein 5A-Inhibitoren ist durch Rifampicin verringert	Wirkungsverlust möglich → **kontraindiziert** (siehe 4.3)

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)		
Abacavir	CYP3A4 und P-gp-Induktion/ Plasmakonzentration von Abacavir möglicherweise leicht durch Rifampicin reduziert	Klinische Relevanz nicht bekannt
Tenofoviralafenamid	P-gp Induktion/ AUC von Tenofoviralafenamid ▼	Ggf. Dosisanpassung von Tenofoviralafenamid
Zidovudin	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		
Dasabuvir	CYP3A4 Induktion/ Starke erniedrigte Plasmakonzentration von Dasabuvir	Wirkungsverlust von Dasabuvir möglich → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Sofosbuvir	CYP3A4 / P-gp und UGT1A1 Induktion/ Starke erniedrigte Plasmakonzentration von Sofosbuvir	Wirkungsverlust von Sofosbuvir wahrscheinlich → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Opioidantagonisten		
Naltrexon	CYP3A4 und P-gp-Induktion	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko, Leberfunktionstests erforderlich
Osteoporosemittel		
Cinacalcet	CYP3A4-Induktion/ Metabolisierung von Cinacalcet möglicherweise beschleunigt	Wirkungsverlust von Cinacalcet möglich, ggf. Dosisanpassung von Cinacalcet erforderlich
Pharmakokinetische Booster		
Cobicistat	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration ▼	Wirkungsverlust von Cobicistat → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Phosphodiesterase-4-Hemmer		
Roflumilast	CYP3A4-Induktion/ C_{max} und AUC von Roflumilast und Roflumilast N-Oxide sind durch Rifampicin herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte aufgrund der starken Interaktion mit Rifampicin vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Roflumilast
Proteaseinhibitoren		
Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Glecaprevir Grazoprevir Indinavir Lopinavir Paritaprevir Ritonavir Saquinavir Tipranavir Voxilaprevir	CYP3A4 Induktion / Bioverfügbarkeit (AUC) der Proteaseinhibitoren ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Proteaseinhibitoren → **kontraindiziert** (siehe 4.3)
Proteinkinaseinhibitor		
Regorafenib	CYP3A4 und P-gp-Induktion / Plasmakonzentrationen Regorafenib ▼, Metabolisation zu aktiven Metaboliten ▲	Auswirkungen auf Wirksamkeit unbekannt
Ruxolitinib	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)		
Tamoxifen	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
Toremifen	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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Mechanismus/Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Thrombozytenaggregationshemmer		
Clopidogrel	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		
Benzodiazepine (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	CYP3A4 Induktion/ Metabolismus der Benzodiazepine kann durch Rifampicin beschleunigt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
Buspiron	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration und $t_{1/2}$ von Buspiron ▼	Anxiolytischer Effekt von Buspiron kann herabgesetzt sein, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Buspiron
Urikosurika		
Probenecid-Rifampicin	Plasmakonzentration von Rifampicin kann durch Probenecid in einigen Patienten erhöht sein.	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko. Überwachung der Leberfunktionswerte
Vitamine		
Vitamin D	CYP3A4 Induktion/ Plasmakonzentration von Vitamin D wird durch Rifampicin reduziert	Symptomatische Erkrankung der Knochen erst bei längerer Rifampicingabe (> 1 Jahr) zu erwarten; im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calciumspiegel, der Serum-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich
Zytostatika		
Bendamustin	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
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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption:
Während der Therapie mit Rifampicin muss das Eintreten einer Schwangerschaft vermieden und daher eine sichere Kontrazeption bestehen/durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft:
Rifampicin passiert die Plazenta, wobei die Konzentration im Fetus ca. 12 – 33 % der maternalen Blutkonzentration beträgt. Aufgrund einer verzögerten Elimination können in der Amnionflüssigkeit höhere Konzentrationen als im maternalen Blut bestehen.

Die Angaben in der Literatur über die Teratogenität beim Menschen sind widersprüchlich. Die Beurteilung des teratogenen Risikos wird zusätzlich dadurch erschwert, dass Rifampicin meist in Kombination mit anderen Tuberkulostatika eingesetzt wird. Bisher sind 14 Fehlbildungsfälle bei 117 in den ersten 4 Schwangerschaftsmonaten exponierten Mutter-Kind-Paaren dokumentiert. Bei Neugeborenen wurden vermehrt Hypoprothrombinämien oder Blutungstendenzen beobachtet. Im Tierversuch wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einer bereits bestehenden Schwangerschaft darf Rifampicin während des ersten Trimenons nur bei unbedingter Notwendigkeit verordnet werden, da eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos nicht auszuschließen ist. Im zweiten und dritten Trimenon darf Rifampicin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.
Bei Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann Rifampicin zu einer erhöhten Blutungsneigung bei Mutter und Neugeborenem führen (siehe Abschnitt 4.4).
Die Behandlung einer aktiven Tuberkulose in der Schwangerschaft mit Rifampicin ist aber grundsätzlich möglich. Die Patientin muss jedoch darüber aufgeklärt werden, dass eine Erhöhung des Missbildungsrisikos nach Rifampicin-Einnahme während

der Frühschwangerschaft nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

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

Stillzeit:
Rifampicin wird in die Muttermilch ausgeschieden, allerdings wird angenommen, dass die durch den Säugling aufgenommenen Konzentrationen zu gering sind, um beim Säugling unerwünschte Wirkungen zu erzeugen.
Die Anwendung von EREMFAT 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 symptomatischen Hepatitis kommen, die in schweren Fällen einen tödlichen Verlauf haben kann.
Weitere häufige Nebenwirkungen einer Rifampicin-Therapie sind Überempfindlichkeitsreaktionen sowie gastrointestinale Beschwerden.

Siehe Tabelle

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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
			Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, hämolytische Anämie, disseminierte intravasale Koagulopathie		Vitamin-K-abhängige 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]	Arzneimittelexanthem 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	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen					
			Sehstörungen, Visusverlust, Optikusneuritis		Bräunlich-rote Verfärbung der Tränenflüssigkeit[e]
Gefäßerkrankungen					
					Leukozytoklastische Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
	Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Diarrhö		Akute Pankreatitis (siehe auch 4.4)	Antibiotika-assoziierte Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis), *Clostridioides difficile*-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 Knochenerkrankungen					
			Myopathien	Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
			Nierenfunktionsstörungen	Akutes Nierenversagen	Interstitielle Nephritis, Tubulusnekrosen
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					
					Postnatale Blutungen bei der Mutter und dem Neugeborenen[g]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Paradoxe Arzneimittelreaktion (Wiederauftreten von Symptomen oder Auftreten neuer Symptome der Tuberkulose, körperliche und radiologische Anzeichen bei einem Patienten, der zuvor eine Verbesserung mit einer angemessenen Anti-Tuberkulose-Behandlung gezeigt hatte, wird als paradoxe Reaktion bezeichnet, die diagnostiziert wird, nachdem eine mangelhafte Therapietreue des Patienten, eine Arzneimittelresistenz, Nebenwirkungen einer Therapie gegen Tuberkulose und sekundäre bakterielle/mykotische Infektionen ausgeschlossen wurden).*				

[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).

* Inzidenz paradoxer Arzneimittelreaktionen: Eine geringere Häufigkeit wurde mit 9,2 % (53/573) (Daten zwischen Oktober 2007 und März 2010) und eine höhere Häufigkeit mit 25 % (19/76) (Daten zwischen 2000 und 2010) angegeben.

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 hauptsächlicher 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 Einschritt-Hochresistenz von *M. tuberculosis* gegen Rifampicin.
Es besteht eine Parallelresistenz mit Rifabutin und Rifapentin sowie weiteren chemisch verwandten Substanzen.

Die Ausbildung einer Resistenz von nichttuberkulösen 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 ≤ 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 africani*, *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 szulagi*
- *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)*

Mycobakterium 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 Kaverneninhalt 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 hepato-biliärem 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 Hämo- und Peritonealdialyse wird keine bedeutsame Minderung der Rifampicin-Serumkonzentrationen erzielt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hochdisperses Siliciumdioxid, Sorbitol (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 oder PVC/PE/PVDC/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

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150–151
14199 Berlin
Deutschland
Phone: +49 30 338427-0
E-Mail: info.germany@esteve.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

02.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt