EREMFAT® 600 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Rifampicin.
1 Filmtablette enthält 600 mg Rifampicin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Sorbitol: 387 mg/Filmtablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

EREMFAT® 450 mg:
Rotbraune, beidseitig gewölbte, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.
EREMFAT® 600 mg:
Rotbraune, beidseitig gewölbte, längliche Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden (gilt für beide Stärken).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– ***Tuberkulose (alle Formen):***
Zur Therapie aller Formen und Stadien der Tuberkulose, deren Erreger gegen Rifampicin empfindlich sind. EREMFAT® muss immer mit mindestens einem anderen Tuberkulosemittel kombiniert werden.
– ***Lepra:***
Bei multibazillärer und paucibazillärer Lepra zur Konversion des infektiösen zum nicht-infektiösen Zustand. Gleichzeitig mit Rifampicin sollte mindestens eine weitere antilepromatöse Substanz verabreicht werden.
– ***Methicillin-resistente Staphylokokken-Infektionen (MRSA) und schwerwiegende Staphylokokken-Infektionen:***
Rifampicin ist nur zur Therapie schwerwiegender Staphylokokken-Infektionen indiziert, wenn
– die Keime resistent gegenüber den erstrangigen, normalerweise eingesetzten Antibiotika sind,
– die Keime nachgewiesenermaßen empfindlich gegenüber Rifampicin sind,
– Rifampicin immer in Kombination mit weiteren gegen den betreffenden Erregerstamm wirksamen Antibiotika eingesetzt wird.
– ***Brucellose:***
In Kombination mit einem Tetracyclin, z.B. Doxycyclin, sofern die Kombination Tetracyclin und Streptomycin kontraindiziert ist.
– ***Meningokokken-Meningitis-Prophylaxe:***
Prophylaktische Anwendung bei Personen nach engem Kontakt (z.B. in Haushalt, Kinderkrippen, Schulen, Massenunterkünften) mit einem an Meningokokken-Meningitis erkrankten Patienten. Angesichts der Möglichkeit einer raschen Resistenzentwicklung der Keime ist auf etwaige erste Zeichen einer manifesten Infektion speziell zu achten. EREMFAT® darf nicht zur Behandlung einer manifesten Meningokokken-Meningitis angewendet werden.
– ***Meningokokken-Träger:***
Behandlung von asymptomatischen Trägern von Neisseria meningitidis aus dem Nasopharynx vermag das bei diesen Kontaktpersonen signifikant erhöhte Infektionsrisiko zu senken.
Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.
EREMFAT® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Um einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, muss Rifampicin immer in Kombination mit anderen wirksamen antimikrobiellen Arzneimitteln verabreicht werden.
Tuberkulose
Rifampicin gehört zu den Standardtherapeutika der Tuberkulose und muss immer im Rahmen eines Kombinationsregimes verabreicht werden.
Dosierung von Rifampicin bei der Tuberkulose-Therapie
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahren:
10 (8 – 12) mg/kg Körpergewicht
(Tagesmaximaldosis: 600 mg; Tagesminimaldosis: 450 mg).
Diese Dosierungsempfehlung gilt sowohl für die tägliche als auch die intermittierende Therapie.
Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche bis 14 Jahre:
10 – 20 mg/kg Körpergewicht, täglich.
(Tagesmaximaldosis: 450 mg).
Kinder unter 6 Jahren:
Die Anwendung von EREMFAT® bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht geeignet. Flüssige Rifampicin-Darreichungsformen stehen für diese Patienten zur Verfügung.
Dosierung nach Therapieunterbrechung:
Der Wiederbeginn der Gabe von Rifampicin nach einer Therapieunterbrechung im Rahmen der täglichen

Therapie der Tuberkulose sollte einschleichend erfolgen. Am ersten Tag wird bei Erwachsenen mit 50 – 150 mg behandelt und dann sukzessiv (z.B. um 50 – 150 mg täglich) bis zur gewünschten Dosis gesteigert. Zu Risiken bei Wiederaufnahme der Therapie mit Rifampicin (Flu-Syndrom), siehe Abschnitt 4.4.

Dosierung bei intermittierender Therapie:

10 (8 – 12) mg/kg Körpergewicht, wobei die maximale Tagesdosis von 600 mg wie auch bei der täglichen Therapie nicht überschritten werden sollte.

Dosierungsintervalle und Dauer der Behandlung bei der Tuberkulose-Therapie

Rifampicin kann täglich, 2- oder 3-mal wöchentlich während der Weiterführungsphase (siehe unten), verabreicht werden.

Rifampicin ist ein Bestandteil aller 6- und 8-monatigen chemotherapeutischen Tuberkulose-Regime, die von der WHO empfohlen werden. Um einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, muss Rifampicin immer in Kombination mit anderen wirksamen antimikrobiellen Arzneimitteln verabreicht werden.

Die durch die WHO-empfohlenen Behandlungsregime bestehen aus einer Initialphase, die mindestens 2 Monate dauert, und einer Weiterführungsphase, die gewöhnlich 4 – 6 Monate dauert.

Während der Initialphase wird gewöhnlich eine Dreier-Kombination der Wirkstoffe Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid verabreicht. Falls indiziert, wird ein weiteres Antituberkulotikum, z.B. Streptomycin oder Ethambutol, verabreicht. In der Initialphase erfolgt eine tägliche Gabe der Tuberkulostatika.

In der Weiterführungsphase besteht die Behandlung üblicherweise aus Rifampicin und Isoniazid. Falls indiziert, sollte eine weitere Substanz, z.B. Ethambutol, verabreicht werden. Während der Weiterführungsphase kann eine intermittierende Gabe (2- oder 3-mal wöchentlich) erwogen werden, diese muss jedoch unter strenger ärztlicher Überwachung durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Die intermittierende Therapie der Tuberkulose sollte nur in begründeten Ausnahmefällen und bei Erregern mit voller Sensitivität gegen Erstlinientherapeutika eingesetzt werden.

Bei den folgenden Patientengruppen müssen modifizierte bzw. individuell-eingestellte Therapieregime verabreicht werden:

– Patienten, die die Standardkombination nicht vertragen,
– HIV-positive Patienten,
– Patienten mit chronischer Tuberkulose,
– Wiederbehandelte Patienten nach Therapieversagen,
– Patienten bei denen eine MRD- oder XDR-Tuberkulose vorliegt.

Die Therapieregime sollten entsprechend den Richtlinien der WHO modifiziert werden.

Lepra

Rifampicin wird immer in Kombination mit weiteren gegen Mycobacterium leprae-wirksamen Antiinfektiva eingesetzt, um eine Resistenzbildung zu vermeiden.

Dosierung von Rifampicin bei der Lepra-Therapie

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahren (paucibazilläre und multibazilläre Lepra):

600 mg einmal am ersten Tag des Behandlungszyklus (entspricht der Maximaldosis)

Kinder ab 10 Jahren und Jugendliche bis 14 Jahre (paucibazilläre und multibazilläre Lepra):

450 mg einmal am ersten Tag des Behandlungszyklus (entspricht der Maximaldosis)

Kinder ab 6 Jahren bis 10 Jahre (paucibazilläre und multibazilläre Lepra):

10mg/kg Körpergewicht einmal am ersten Tag des Behandlungszyklus

Kinder unter 6 Jahren:

Die Anwendung von EREMFAT® bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht geeignet. Flüssige Rifampicin-Darreichungsformen stehen für diese Patienten zur Verfügung.

Dosierungsintervalle und Dauer der Behandlung bei der Lepra-Therapie

Entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird Rifampicin bei der:

a: paucibazillären Lepra jeweils nur am ersten Tag eines insgesamt 28 Tage andauernden Behandlungszyklus bei Erwachsenen und Kindern kombiniert mit dem Wirkstoff Dapson eingesetzt. In den folgenden 27 Tagen erfolgt eine Monotherapie mit Dapson. Dieser 28-tägige Zyklus wird insgesamt 6-mal durchgeführt.

b: multibazillären Lepra jeweils nur am ersten Tag eines insgesamt 28 Tage andauernden Behandlungszyklus bei Erwachsenen und Kindern kombiniert mit den Wirkstoffen Dapson und Clofazimin eingesetzt. In den folgenden 27 Tagen erfolgt eine Kombinationstherapie mit Dapson und Clofazimin. Dieser 28-tägige Zyklus wird insgesamt 12-mal durchgeführt.

Staphylokokken-Infektionen

Die Anwendung von Rifampicin zur Therapie von Staphylokokken-Infektionen ist auf bestimmte Situationen beschränkt (siehe Abschnitt 4.1). Die Erregerempfindlichkeit gegenüber Rifampicin sollte nach Möglichkeit vor Beginn der Therapie nachgewiesen werden. Rifampicin muss immer in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht werden, um einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Im Falle eines Rezidivs wird von einer erneuten Verabreichung von Rifamycinen ohne vorherige bakteriologische Testung abgeraten.

Dosierung von Rifampicin bei schwerwiegenden Staphylokokken-Infektionen:

Erwachsene:

600 – 1200 mg täglich, verteilt auf 2 oder 3 Gaben.

Jugendliche ab 12 Jahren bis zum vollendeten 18. Lebensjahr:
10 – 20 mg/kg/Tag; die maximale Tagesdosis von 600 mg bei langfristiger Therapie sollte nur in begründeten Ausnahmefällen überschritten werden.
Kinder ab 6 Jahren bis zum 12. Lebensjahr:
10 – 20 mg/kg/Tag; die maximale Tagesdosis von 450 mg bei langfristiger Therapie sollte nur in begründeten Ausnahmefällen überschritten werden.
Kinder unter 6 Jahren:
Die Anwendung von EREMFAT® bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht geeignet. Flüssige Rifampicin-Darreichungsformen stehen für diese Patienten zur Verfügung.
Dauer der Therapie bei schwerwiegenden Staphylokokken-Infektionen:
Die Dauer der Kombinationstherapie mit Rifampicin richtet sich nach dem Manifestationstyp der Infektion und kann, wie z.B. bei der Staphylokokken-Endokarditis, mehrere Wochen betragen. Die Beendigung der Therapie mit Rifampicin sollte sich am Therapieverlauf sowie der klinischen Symptomatik und Entzündungssymptomatik orientieren. Entsprechende Untersuchungen zur Entzündungssymptomatik und, wenn möglich, der Nachweis der Keimeradikation (z.B. die Anlage bakteriologischer Kulturen) sollten als Grundlage für die Entscheidung zum Therapieende herangezogen werden.
Brucellose
Erwachsene:
1mal täglich 600 – 900 mg Rifampicin, über 5 – 7 Wochen. Gleichzeitig soll Doxycyclin (2 x 100 mg täglich) verabreicht werden.
Jugendliche und Kinder über 8 Jahren:
10 – 15 mg/kg/Tag Rifampicin, aufgeteilt in 1 – 2 Einzeldosen, über 5 – 7 Wochen. In Kombination mit Doxycyclin. Doxycyclindosierung:
>45 kg: Erwachsenendosis
<45 kg: 2,2 mg/kg zweimal täglich.
Kinder von 6 bis 8 Jahren:
10 – 15 mg/kg/Tag Rifampicin aufgeteilt in 1 – 2 Einzeldosen, über 5 – 7 Wochen. In Kombination mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol: Trimethoprim 6 – 8 mg/kg/Tag und Sulfamethoxazol 30 – 40 mg/kg/Tag, in 1 – 2 Einzeldosen.
Kinder unter 6 Jahren:
Die Anwendung von EREMFAT® bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht geeignet. Flüssige Rifampicin-Darreichungsformen stehen für diese Patienten zur Verfügung.
Meningokokken-Meningitis-Prophylaxe und Behandlung von Meningokokken-Trägern
Obwohl gewöhnlich die Anwendung von Rifampicin immer in Kombination mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antiinfektiva erfolgen sollte, bildet die Meningokokkenprophylaxe eine Ausnahme: Rifampicin wird in Monotherapie mit einer hohen Dosis über 2 Tage verabreicht.
Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 60 kg Körpergewicht:
2mal täglich 600 mg, 2 Tage lang.
Jugendliche und Kinder bis 60 kg Körpergewicht:
2mal täglich 10 mg/kg KG, 2 Tage lang.
Kinder unter 6 Jahren:
Die Anwendung von EREMFAT® bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht geeignet. Flüssige Rifampicin-Darreichungsformen stehen für diese Patienten zur Verfügung.
Hinweise zur Dosierung bei bestimmten Patientengruppen:
Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:
Bei leichteren Leberfunktionsstörungen (obgleich bei Patienten zusätzlich individuelle Unterschiede beachtet werden müssen, können Transaminasewerte <100 U/l als Richtwert angesehen werden) kann unter Umständen noch mit reduzierter Dosis (8 mg Rifampicin pro kg Körpergewicht) behandelt werden, eventuell unter Serumspiegelkontrolle (siehe Abschnitt 5.2).
Bei stärker eingeschränkter Leberfunktion (Transaminasen >100 U/l) ist Rifampicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann Rifampicin unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Dies gilt auch für Dialysepatienten (siehe Abschnitt 5.2).
Dosierung bei gleichzeitig vorliegender eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion:
Bei leichteren Leberfunktionsstörungen (Transaminasewerte <100 U/l als Richtwert) kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion unter Umständen noch mit reduzierter Dosis (8 mg Rifampicin pro kg Körpergewicht) von Rifampicin behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2). In diesem Fall sind jedoch Serumspiegelbestimmungen sowie eine engmaschige Kontrolle der Leberfunktion erforderlich.
Bei stärker eingeschränkter Leberfunktion (Transaminasen >100 U/L) ist Rifampicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Dosierung bei älteren Patienten:

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Um eine Resistenzentwicklung zu verhindern, muss die Therapie mit Rifampicin immer in Kombination mit weiteren wirksamen Antiinfektiva erfolgen.

Dies gilt nicht für die Meningokokkenprophylaxe, bei der Rifampicin in Monotherapie mit hoher Dosis für 2 Tage verabreicht wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Rifampicin), andere Rifamycine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leberfunktionsstörungen wie Verschlussikterus, Hepatitis, Leberzirrhose mit und ohne eingeschränkter Nierenfunktion
- Auftreten einer Thrombozytopenie, thrombozytopenischen Purpura oder einer hämolytischen Anämie während der Therapie mit Rifampicin
- bei Vorliegen einer hepatischen Porphyrie (Porphyria cutanea tarda; siehe Abschnitt 4.4)
- bei Einsatz des potenziell leberschädigenden Narkosemittels Halothan (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Therapie mit dem potenziell leberschädigenden Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum Voriconazol (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Therapie mit den Proteaseinhibitoren Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir - mit, wie auch ohne Ritonavir - und Tipranavir (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Therapie mit den nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern Delavirdin und Nevirapin (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Resistenzentwicklung:

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

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

Enzyminduzierende Eigenschaften von Rifampicin:

Die enzyminduzierenden Eigenschaften von Rifampicin können den Metabolismus endogener Substrate, einschließlich adrenaler Hormone, Schilddrüsenhormone und Vitamin D beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Unter einer Behandlung mit Rifampicin kann es daher zu einer Reduktion der Vitamin-D-Serumspiegel kommen. Eine prophylaktische Vitamin D-Gabe in üblicher Dosierung sollte in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang sind dann entsprechende Kontrollen erforderlich (z.B. Serum-Calciumspiegel, Serum-Phosphatspiegel, Überwachung der Nierenfunktion).

Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit anderen Arzneimitteln:

Aufgrund einer Induktion des arzneimittelabbauenden Systems kann Rifampicin den Metabolismus gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinflussen. Zu Beginn, während aber auch bei Beendigung einer Rifampicintherapie kann es daher notwendig sein, die Dosis gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, vor allem solcher mit enger therapeutischer Breite, anzupassen - abhängig vom Einfluss des Rifampicins auf Ihren Metabolismus (siehe Abschnitt 4.5).

Besonders bei der Kombination mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln wie Paracetamol und vor allem anderer hepatotoxischer Antituberkulotika wie Isoniazid, Pyrazinamid und Protionamid, ist Vorsicht geboten.

Rifampicin und Porphyrie:

Durch seine enzyminduzierende Wirkung kann durch die Einnahme von Rifampicin eine Störung der Porphyrinsynthese (Defekt der Uroporphyrinogen-Decarboxylase, Aktivierung der Uroporphyrinogen-I-Synthetase) und dadurch eine Porphyria cutanea tarda ausgelöst werden, bei der hinsichtlich der Symptomatik eine Photodermatose im Vordergrund steht. Bei Patienten mit Porphyrie kann die Aktivierung der Delta-Aminolaevulinsäure-Synthetase zur akuten Manifestation der Porphyrie führen. In diesen Fällen ist EREMFAT® sofort abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Wiederaufnahme der Rifampicinbehandlung, Lepra-Therapie oder intermittierende Verabreichung:

Bei Wiederaufnahme einer Rifampicinbehandlung nach kurzer oder längerer Unterbrechung, bei intermittierender Therapie oder im Rahmen der Leprabehandlung, 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 Rifampicinein-

nahme 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).
Die Patienten sollten über die Risiken eines unbegründeten eigenmächtigen Therapieabbruchs und vor allem über die Risiken eines Neubeginns der Therapie ohne ärztliche Kontrolle informiert werden.

Hinweis zur Lepratherapie:
Während der Therapie der Lepra kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten zu einer immunologisch vermittelten Entzündungsreaktion (= Leprareaktion) vom Typ-I (= reversal reaction) und Typ-II-Reaktionen (= Erythema nodosum leprosum). Beim Auftreten schmerzhafter Hautknoten, Neuralgien, Fieber, Vaskulitis, Lymphadenitis, Proteinurie, Orchitis oder Daktylitis muss man an eine solche Reaktion denken und den Patienten sofort an einen Spezialisten überweisen. Die Verabreichung der monatlichen Dosis von Rifampicin sollte unter Supervision erfolgen. Wenn möglich, sollte die Behandlung von Beginn an durch einen Spezialisten erfolgen.

Überempfindlichkeitsreaktionen:
Beim Auftreten schwerwiegender Unverträglichkeitsreaktionen wie Thrombozytopenie, die sich eventuell auch als Nasenbluten äußern kann, Purpura, hämolytischer Anämie, Dyspnoe, asthmaartigen Anfällen, Schock und Nierenversagen ist Rifampicin sofort und endgültig abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8) und die erforderlichen Notfallmaßnahmen sind einzuleiten.
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.

CDAD und Pseudomembranöse Enterokolitis:
Während bzw. nach Abschluss der Therapie mit Rifampicin entwickelt sich sehr selten eine Clostridium difficile assoziierte Diarrhö (CDAD) und/oder pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.8). Dann muss eine Beendigung der Gabe von Rifampicin in Abhängigkeit von der Indikation erwogen und gegebenenfalls sofort eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit gegenüber Clostridium difficile klinisch erwiesen ist). Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Verfärbungen von 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. Dies kann im Falle der Tränenflüssigkeit zu einer rot-orangen Verfärbung von weichen Kontaktlinsen, in den übrigen Fällen zur Verfärbung von Kleidung führen.

Kontrazeption:
Auf Grund der Wechselwirkung von Rifampicin mit Östrogen/ Gestagen ist die empfängnisverhütende Wirkung oraler hormoneller Kontrazeptiva gestört. Um während der Behandlung mit EREMFAT® eine Schwangerschaft sicher zu verhindern, müssen zusätzlich andere, nicht-hormonelle kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Hepatotoxizität, Unterernährung, Alkoholismus:
Hinsichtlich des Auftretens eines Ikterus bzw. einer Hepatomegalie sind vor allem Patienten mit vorbestehenden Leberschäden, Alkoholiker und ältere Menschen gefährdet.
Bei leichteren oder chronischen Leberfunktionsstörungen darf Rifampicin nur mit besonderer Vorsicht und unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden.
Bei alkoholabhängigen Patienten ist aufgrund einer potentiellen Vorschädigung der Leber eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung und besondere Vorsicht geboten.
Auch bei älteren oder unterernährten Menschen ist vor Therapiebeginn eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung durchzuführen. Bei allen Patienten, insbesondere jedoch bei den genannten Risikogruppen sind während der Therapie regelmäßige Leberenzym- und Bilirubinkontrollen (siehe unten: Kontrolle der Leberwerte) durchzuführen, um eine mögliche Schädigung der Leber frühzeitig erkennen zu können.

Kontrolle der Leberwerte:
Bei einer Therapie mit Rifampicin lässt sich in etwa 5 – 20% der Behandelten ein Transaminasenanstieg 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, Anstieg der Bilirubinkonzentration und entsprechender klinischer Symptomatik ist 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 Wiederauf-

nahme der Tuberkulosetherapie mit Rifampicin nach vorangegangener Therapieunterbrechung sollte einschleichend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2)

Kontrolle der Nierenfunktion:

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

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens, einer interstitiellen Nephritis sowie von Tubulusnekrosen während der Therapie mit Rifampicin wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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).

Bei der Anwendung von Rifampicin in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann das Risiko postnataler Blutungen bei der Mutter und beim Neugeborenen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.6). Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sind daher erforderlich sowie auch die Bestimmung der Gerinnungsparameter. Eine Behandlung mit Vitamin K kann in solchen Fällen angezeigt sein.

Laborchemische Untersuchungen und Diagnostik (siehe Abschnitt 4.5):

Mikrobiologische Bestimmungen von Vitamin B_{12} und Folsäure sind nicht verwertbar.

Weiterhin kann der Bromsulfophthalein-Test zur Prüfung der exkretorischen Leberfunktion während der Therapie mit Rifampicin nicht angewandt werden.

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

Hereditäre Fructose-Intoleranz:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten EREMFAT® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rifampicin kann den Metabolismus gleichzeitig verabreichter Wirkstoffe beeinflussen, 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-Glucuronosyl-Transferase 1 A, welche die Glucuronidierung einer Reihe von Substanzen in der Niere katalysiert.
- Rifampicin beeinflusst wahrscheinlich den zellulären Transport von Wirkstoffen, vermittelt durch eine Wirkung auf das P-Glykoprotein.

Rifampicin selbst kann bei gleichzeitiger Gabe bestimmter anderer Wirkstoffe in seinem Metabolismus beeinflusst werden, so dass es zu einer Erhöhung oder Erniedrigung seiner Bioverfügbarkeit kommen kann.

Die nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand bekannten Wechselwirkungen sind nachfolgend tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 1: Wirkungen folgender Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen auf Rifampicin

Wirkstoff oder Wirkstoffgruppe	***Wirkung auf Rifampicin***	***Fußnote***	***Klinische Konsequenz***
Adsorbentien			
Aktivkohle	Resorption ↓	2	Therapieversagen
Analgetika			
Metamizol-Natrium	C_{max} ↑, t_{max} ↓	1	nicht beurteilbar
Opiate	Bioverfügbarkeit ↓	1, 2	zeitlich versetzte Einnahme von Rifampicin und Opiaten wird empfohlen
Antazida			
Antazida	Resorption verringert	2	zeitlich versetzte Einnahme von Rifampicin und Antazida (ca. 3 Stunden) wird empfohlen
Antibiotika			
Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)	AUC ↑, C_{max} ↑	2, 3	Hepatotoxizität ↑
p-Aminosalicylsäurezubereitungen, bentonithaltig	Bioverfügbarkeit ↓	2	zeitlich versetzte Einnahme von Rifampicin und p-Aminosalicylsäurezubereitungen, bentonithaltig (ca. 2 – 3 Stunden) wird empfohlen
Pefloxacin	AUC ↑, C_{max} ↑, $t_{1/2}$ ↑	2	Hepatotoxizität ↑
Anticholinergika			

Darifenacin	Bioverfügbarkeit ↓	2	zeitlich versetzte Einnahme wird empfohlen
Antiprotozoika			
Atovaquon	Plasmakonzentration ↑	2	Hepatotoxizität ↑
Urikosurika			
Probenecid	C_{max} ↑	2	Hepatotoxizität ↑

1 Klinische Relevanz unklar, keine ausreichenden Daten verfügbar
2 Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
3 Sicherheit nicht gewährleistet, das Auftreten zusätzlicher Risiken muss überwacht werden

Tabelle 2: Wirkungen von Rifampicin auf folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen

Wirkstoff oder Wirkstoffgruppe	***Wirkung auf den Wechselwirkungspartners***	***Fußnote***	***Klinische Konsequenz***
ACE-Hemmer			
Enalapril, Imidapril, Spirapril	Plasmakonzentration der aktiven Metaboliten ↓	3	Therapieversagen möglich
Analgetika			
Diclofenac	AUC ↓, C_{max} ↓	4, 5	Therapieversagen möglich
Fentanyl	Plasmakonzentration ↓	4	analgetischer Effekt ↓
Methadon	Plasmakonzentration ↓, Änderung der Verteilung	4, 5	Entzugssymptomatik möglich
Opiate	Plasmakonzentration ↓	4, 5	analgetischer Effekt ↓
Paracetamol	Elimination beschleunigt	3, 5	analgetischer Effekt ↓, Hepatotoxizität ↑
Angiotensin-Antagonisten			
Losartan	AUC ↓, $t_{1/2}$ ↓, orale Elimination beschleunigt	1,4	Therapieversagen möglich
Antiarrhythmika			
Chinidin, Disopyramid, Lorcainid, Mexiletin, Propafenon, möglicherweise andere, wie z.B. Tocainid	Plasmakonzentration ↓	4, 5	Therapieversagen möglich → Herzrhythmuskontrolle angezeigt; Dosisanpassung möglicherweise notwendig
Antiasthmatika			
Aminophyllin, Theophyllin	Plasmakonzentration ↓, Elimination beschleunigt	4, 5	Serumspiegelkontrolle, insbesondere nach Absetzen der Rifampicintherapie
Antibiotika			
Chloramphenicol, Clarithromycin, Doxycyclin	Plasmakonzentration ↓,	4	Therapieversagen möglich
Ciprofloxacin	Elimination beschleunigt	4	Therapieversagen möglich
Dapson	Elimination beschleunigt	4	Therapieversagen möglich
Isoniazid	AUC ↓, C_{max} ↓ (bei Schnellacetylierern)	5	intensives Monitoring von Patienten mit vorbestehender Leberschädigung
Linezolid	AUC ↓, C_{max} ↓	1	nicht beurteilbar
Metronidazol	AUC ↓, Elimination beschleunigt	1	nicht beurteilbar
Protionamid	nicht bekannt	1, 5	Hepatotoxizität ↑
Telithromycin	AUC ↓, C_{max} ↓	4	Therapieversagen möglich
Anticholinergika			
Darifenacin	Plasmakonzentration ↓	1	nicht beurteilbar
Antidepressiva			
Amitriptylin, Nortriptylin	Plasmakonzentration ↓	4	Therapieversagen möglich; Dosisanpassung möglicherweise notwendig
Citalopram	Plasmakonzentration ↓	4	Verschlechterung der Kontrolle der neurologischen Grunderkrankung möglich
Mirtazapin	nicht bekannt, jedoch analoger Abbauweg	1	nicht beurteilbar

Sertralin	Metabolisierung ↑	4, 5	verstärkte Angstsymptomatik möglich
Antidiabetika, oral			
Sulfonylharnstoff-Typ, Glibenclamid, Nateglinid, Repaglinid, Rosiglitazon	Metabolisierung ↑	4	Therapieversagen möglich; Dosisanpassung
Antiemetika			
Ondansetron	Plasmakonzentration ↓	4	Therapieversagen möglich
Antiepileptika			
Lamotrigin	AUC ↓, $t_{1/2}$ ↓	4, 5	Therapieversagen möglich
Phenytoin	Elimination beschleunigt	1, 4	insbesondere nach Absetzen der Rifampicintherapie Kontrolle der Phenytoinspiegel empfohlen
Antihelmintika			
Praziquantel	Plasmakonzentration ↓	4	Kontrolle der Praziquantelspiegel empfohlen
Antihistaminika			
Cimetidin	nicht-renale Elimination beschleunigt	4	verminderte Wirksamkeit
Fexofenadin	Elimination beschleunigt, C_{max} ↓	4	verminderte Wirksamkeit
Antikoagulantien, oral			
Phenprocoumon, Warfarin, andere Cumarine	Elimination beschleunigt	4, 5	engmaschige Kontrolle der Quickwerte empfohlen, insbesondere auch nach Absetzen der Rifampicintherapie
Antimykotika			
Caspofungin	Plasmakonzentration ↓	4	Therpieversagen möglich
Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol	AUC↓; C_{max} ↓; Plasmakonzentration ↓	4	Therpieversagen möglich
Voriconazol	C_{max} ↓ 93%, AUC ↓ 96%	2	Therapieversagen → kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Terbinafin	AUC ↓, Elimination beschleunigt	1, 4	Therpieversagen möglich
Antiprotozoika			
Atovaquon	Plasmakonzentration ↓	1, 4	Therpieversagen möglich
Chinin	Elimination beschleunigt, $t_{1/2}$ ↓	3, 4	Therpieversagen möglich
Hydroxychloroquin, Mefloquin	Plasmakonzentration ↓	3, 4	Mögliches Therapieversagen und ↑ Risiko der Resistenzentwicklung
Antirheumatika			
Leflunomid	Plasmakonzentration ↓ (aktiver Metabolit)	1, 4	Therapieversagen möglich
Sulfasalazin	Metabolisierung ↑	1, 4	Therapieversagen möglich
Antitussiva			
Codein	Metabolisierung ↑	1	nicht beurteilbar
Calciumantagonisten			
Diltiazem, Lercandipin, Manidipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nisoldipin, Verapamil	Plasmakonzentration ↓	4, 5	Therapieversagen möglich; sofern eine Dosisanpassung der Calciumantagonisten erforderlich ist, ist auf eine erneute Anpassung nach Absetzen der Rifampicintherapie zu achten
Chemotherapeutika			
Bexaroten	Plasmakonzentration ↓	1	nicht beurteilbar
Imatinib	Plasmakonzentration ↓, Metabolisierung ↑	3, 4	sofern möglich, sollte auf ein alternatives Antituberkulotikum ausgewichen werden
Irinotecan	Elimination beschleunigt, AUC (aktive Metabolite) ↓	1, 4	Therapieversagen möglich
Tamoxifen, Toremifen	Plasmakonzentration ↓	1, 4	Therapieversagen möglich
Corticosteroide			

Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon	Plasmakonzentration ↓	4, 5	Therapieversagen möglich; eine Dosisanpassung kann erforderlich werden; auf eine erneute Anpassung nach Absetzen der Rifampicintherapie ist zu achten
COX2-Inhibitoren			
Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib	Plasmakonzentration ↓	4	Therapieversagen möglich; eine Dosisanpassung kann erforderlich werden; auf eine erneute Anpassung nach Absetzen der Rifampicintherapie ist zu achten
Herzglykoside			
Digitoxin, Digoxin	Bei eingeschränkter Nierenfunktion tritt extrarenale Elimination in den Vordergrund	4, 5	engmaschige kardiale Kontrolle und Serumspiegelbestimmungen der Herzglykoside
Hormonale Kontrazeptiva			
Ethinylestradiol, Mestranol, Norethisteron	Elimination beschleunigt	4, 5	Reduzierte Wirksamkeit; zusätzliche nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen empfohlen, Abweichungen bei der Regelblutung möglich
Hormone			
Levothyroxin	Plasmakonzentration ↓	1, 4	Therapieversagen möglich
Hypnotika			
Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon	Plasmakonzentration ↓	4	reduzierte Wirksamkeit
Immunsuppressiva			
Azathioprin, Cyclosporin	unklar	4, 5	Risiko einer Transplantatabstossung besteht
Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Elimination beschleunigt, C_{max} ↓, AUC ↓	4	Therapieversagen möglich; engmaschige Überwachung der Blutspiegel der Immunsuppressiva erforderlich
Lipidsenker			
Clofibrat	Plasmakonzentration ↓	1, 4, 5	nicht beurteilbar, Bestimmung der Clofibratspiegel empfohlen
Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin	Plasmakonzentration ↓	4	Therapieversagen möglich
Lokalanaesthetika			
Ropivacain	Elimination beschleunigt, $t_{1/2}$ ↓, AUC ↓, Hemmung des Abbaus des Ropivacainmetaboliten (PPX)	1, 4	Therapieversagen möglich
Narkosemittel			
Alfentanil	Elimination beschleunigt (ca. 3fach)	4	Therapieversagen möglich; Dosisanpassung des Alfentanil ist ggf. erforderlich
Halothan	nicht bekannt	2	Hepatotoxizität ↑ → kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Neuroleptika			
Clozapin, Quetiapin	Plasmakonzentration ↓	4	Therapieversagen möglich; engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich
Haloperidol	Plasmakonzentration ↓	4	Therapieversagen möglich; engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich
Osteoporosemittel			
Cinacalcet	Metabolisierung ↑	4	Therapieversagen möglich
Proteaseinhibitoren			

Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir	AUC ↓	2	nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Proteaseinhibitoren → kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Reversetranskriptasehemmer			
Delaviridin, Nevirapin	Plasmakonzentration ↓, AUC ↓	2	nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Reverse-Transkriptasehemmer → kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Efavirenz	Variabilität der Plasmakonzentration	4, 5	engmaschiges Monitoring der Efavirenzspiegel erforderlich
Zidovudin	Plasmakonzentration ↓, AUC ↓	1, 4	engmaschiges Monitoring der Zidovudinspiegel erforderlich
α_1-Rezeptorenblocker			
Bunazosin-HCl	C_{max} ↓, AUC ↓	4	Verkürzung des blutdrucksenkenden Effektes
β-Rezeptorenblocker			
Alprenolol, Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nadolol, Propanolol, Talinolol, Teratolol	Plasmakonzentration ↓ (insbesondere bei ausgeprägt hepatisch metabolisierten β-Rezeptorenblockern)	4, 5	Therapieversagen möglich; engmaschiges Monitoring des klinischen Effektes der β-Rezeptorenblocker empfohlen, möglicherweise Dosisanpassung
Thrombozytenaggregationshemmer			
Clopidogrel	nicht bekannt	4, 5	Wirksamkeit verstärkt; ↑ Blutungsrisiko
Tranquilanzien			
Alprazolam, Chlordiazepoxid, Diazepam, Flurazepam, Hexobarbital, Midazolam, Nitrazepam, Triazolam, möglicherweise andere Benzodiazepine	Elimination beschleunigt; Metabolisierung ↑	1, 4	reduzierte Wirksamkeit möglich
Buspiron	Plasmakonzentration ↓, $t_{1/2}$ ↓	4	anxiolytischer Effekt von Buspiron reduziert
Vitamine			
Vitamin D	Plasmakonzentration ↓	4, 5	symptomatische Erkrankung der Knochen erst bei längerer Rifampicingabe (>1Jahr) zu erwarten; im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calciumspiegel, der Serum-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich

1 Klinische Relevanz unklar, keine ausreichenden Daten verfügbar
2 Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert
3 Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
4 Wirksamkeit nicht gewährleistet, Wirksamkeit muss überwacht werden anhand klinischer Parameter, Drug Monitoring, apparativer Kontrollen; die Notwendigkeit einer Anpassung der Dosis des Wechselwirkungspartners ist zu prüfen
5 Sicherheit nicht gewährleistet, das Auftreten zusätzlicher Risiken muss überwacht werden

Die in den obigen Tabellen enthaltenen Informationen zeigen, dass die Einnahme von Rifampicin sehr unterschiedliche Auswirkungen auf gleichzeitig verabreichte Wirkstoffe haben kann. Es ist daher im Einzelfall immer zu prüfen, welche Konsequenzen die Rifampicintherapie auf die zur Behandlung von Begleiterkrankungen verabreichten Substanzen haben kann. Hierzu ist das klinische Bild des Patienten hinsichtlich dieser Begleiterkrankung engmaschig zu kontrollieren. Diagnostische Maßnahmen (Drug Monitoring, apparative Kontrollen) sollten durchgeführt werden bzw. die Frequenz ihrer Durchführung gesteigert werden. Gegebenenfalls kann eine Anpassung der Dosis der Begleitmedikation sinnvoll bzw. erforderlich sein. Dies ist jedoch immer unter Einbeziehung aller Begleitumstände sorgfältig zu prüfen.

Diagnosemittel und Laborwerte
Röntgenkontrastmittel
Rifampicin kann die Gallenausscheidung von Röntgenkontrastmitteln, die für die Gallenblasenuntersuchung verwendet werden, verzögern.
Laborwerte
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.

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 4.5). Nach Beendigung der Behandlung soll die Kontrazeption 3 Monate lang weitergeführt werden.
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 Hyperprothrombinämien 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 der Anwendung 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 (siehe Abschnitt 4.4) sowie auch die Bestimmung der Gerinnungsparameter. Eine Behandlung mit Vitamin K kann in solchen Fällen angezeigt sein.
Stillzeit
Rifampicin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei einer erforderlichen Behandlung in der Stillzeit ist abzustillen.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
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
Selten: Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, hämolytische Anämie, disseminierte intravasale Koagulopathie.
Erkrankungen des Immunsystems
Häufig: Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Fieber, Erythema exsudativum multiforme, Pruritus und Urtikaria.
Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Atemnot, asthmaartige Anfälle, Lungenödem, sonstige Ödeme, bis hin zum anaphylaktischen Schock (siehe Abschnitt 4.4).
Sehr selten: Lupusähnliches Syndrom mit Fieber, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten antinukleärer Antikörper; Flu-Syndrom mit ähnlicher Symptomatik in Zusammenhang mit intermittierender bzw. nach nicht regelmäßiger Rifampicineinnahme (siehe Abschnitt 4.4).
Außerdem wurden im Zusammenhang mit einer antituberkulösen Kombinationstherapie von Rifampicin und anderen Mitteln sehr selten schwere allergische Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse, exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom beobachtet, die aber nicht sicher einem Wirkstoff zugeordnet werden konnten.
Endokrine Erkrankungen

Selten: Menstruationsstörungen infolge der Beeinflussung des Stoffwechsels der Steroidhormone; Störung der Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6); Addison-Krise bei Addison-Patienten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Porphyrie (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit, Psychosen.

Erkrankungen des Nervensystem

Sehr selten: Ataxie, Konzentrationsunfähigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschwäche, Schwindel, Schmerzen in den Extremitäten und Taubheitsgefühl.

Selten: Myopathien.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, Visusverlust und Optikusneuritis.

Nicht bekannt: Bräunlich-rote Verfärbung der Tränenflüssigkeit ist durch die Eigenfarbe des Wirkstoffs bedingt und unbedenklich (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Durchfall.

Selten: Akute Pankreatitis.

Sehr selten: Antibiotika-assoziierte Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis); Clostridium difficile assoziierte Diarrhö, (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Erhöhung von Enzymaktivitäten wie SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalischer Phosphatase, γ-Glutamyltranspeptidase.

Gelegentlich: Ikterus und Hepatomegalie, meist vorübergehender Natur.

Selten: Erhöhung von Bilirubin im Serum.

Sehr selten: Akute Hepatitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nierenfunktionsstörungen.

Sehr selten: Akutes Nierenversagen.

Nicht bekannt: Interstitielle Nephritis, Tubulusnekrosen.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Bei der Anwendung während der letzten Schwangerschaftswochen kann es zu postnatalen Blutungen bei der Mutter und dem Neugeborenen kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Folgende Symptome sind nach akuter Überdosierung beschrieben worden:

- Übelkeit, Erbrechen (Verfärbung des Mageninhalts), Juckreiz, Schmerzen im gesamten Abdomen, Cholestase
- Haut und 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.

Therapie von Intoxikationen

Nach oraler Aufnahme vermutlich toxischer Dosen von Rifampicin ist sofort in geeigneter Weise für eine Eliminierung des Arzneimittels zu sorgen. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch. Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes sind notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Durch Hämo- und Peritonealdialyse ist keine bedeutsame Minderung der Rifampicin-Serumkonzentration zu erzielen. Sofern erforderlich, sind allgemeine supportive Maßnahmen zur Erhaltung der vitalen Funktionen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Mittel gegen Mykobakterien,

Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, Antibiotika, Rifampicin
ATC-Code: J04AB02

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus 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 Wirkungsoptimum 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 ab.

Resistenzmechanismus

Bei M. tuberculosis ist die Rifampicinresistenz 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.

Zur Resistenzbestimmung sind neben den etablierten, aber zeitaufwendigen Methoden mit Anzucht auf Fest- und Flüssigmedien molekularbiologische Verfahren verfügbar, die oft schon innerhalb eines Tages erste Hinweise auf eine mögliche Resistenz bei M. tuberculosis-Stämmen geben. Diese Testverfahren ermöglichen sowohl die molekulargenetische Identifizierung der Erreger innerhalb des Mycobacterium tuberculosis-Komplexes als auch die Detektion von Mutationen z.B. im rpoB-Gen, die mit Resistenz gegen Rifampicin assoziiert sind.

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

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 Rifampicinresistenz beteiligt sind.

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

Wegen der raschen bakteriellen Resistenzentwicklung bei Monotherapie (s.u.) ist Rifampicin immer Bestandteil einer Kombinationstherapie. Durch Monotherapie wird eine rasche Resistenzentwicklung (Einstufen-Resistenz) bei Mykobakterien und auch bei anderen Erregern hervorgerufen. Um die Entwicklung und die Verbreitung von Mykobakterienstämmen mit Resistenz gegen Antituberkulotika, im vorliegenden Fall mit Rifampicin-Resistenz, zu verhindern, ist - wie alle anderen Antituberkulotika - auch Rifampicin immer mit mindestens einem weiteren Antibiotikum/Chemotherapeutikum zu kombinieren.

Lediglich bei der Meningitisprophylaxe wird Rifampicin allein verabreicht.

Grenzwerte (Klinische MHK-Grenzwerte für Rifampicin nach EUCAST)

Staphylococcus: S ≤0,06 mg/l – R > 0,5 mg/l

Streptococcus: S ≤0,06 mg/l – R > 0,5 mg/l

S. pneumoniae: S ≤0,06 mg/l – R > 0,5 mg/l

H. influenzae, M. catarrhalis: S ≤ 0,5 mg/l – R > 0,5 mg/l

N. meningitidis: S ≤0,25 mg/l – R > 0,25 mg/l[1]

([1] nur zur Prophylaxe. Es wird auf nationale Richtlinien zur Prophylaxe der bakteriellen Meningitis hingewiesen.)

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 gegenüber Rifampicin variiert örtlich und im Verlauf der Zeit. Die Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose am AGES-Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Wien, gibt in ihrem Bericht für Österreich Resistenzraten von 0,2% (2008), und 0,0% in den Jahren 2009 und 2010 für Tuberkulose monoresistent gegen Rifampicin an. Die Häufgkeit von XDR-Tuberkulose wird mit 0,8% in 2008, 0,5% in 2009 und 0,2% in 2010 angegeben.

Dies bedeutet, dass die Erreger der Tuberkuloseerkrankung mit Mycobacterium tuberculosis als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem Mycobacterium tuberculosis-Komplex üblicherweise empfindlich gegenüber Rifampicin sind. Darüber hinaus sollte immer 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 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

Eine natürliche Resistenz gegen Rifampicin weisen die folgenden nichttuberkulösen Mykobakterien auf:
– Mycobacterium abscessus
– Mycobacterium chelonae
– Mycobacterium fortuitum
– Mycobacterium genavense
– Mycobacterium gordonae
– Mycobacterium immunogenum
– Mycobacterium lentiflavum
– Mycobacterium mucogenicum
– Mycobacterium nonchromogenicum
– Mycobacterium scrofulaceum
– Mycobacterium simiae
– Mycobacterium smegmatis
– Mycobacterium terrae (Komplex)

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

Meningokokken

Meningokokken sind gegenüber Rifampicin üblicherweise empfindlich. Laut Resistenzbericht Neisseria meningitidis wurden im Jahr 2006 keine resistenten Meningokokkenstämme verzeichnet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das halbsynthetische Antibiotikum Rifampicin gehört zur Verbindungsklasse 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 verabreichtem Rifampicin sinkt von 93% nach der ersten Einzelgabe auf 68% nach dreiwöchiger Therapie. Die 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 Wechselwirkungen 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 bis 23% und einer Verdoppelung der t_{max} führen.

Verteilung

Rifampicin ist zu 70 – 90% an humane Plasmaproteine gebunden. 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 bis 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 Pleuraflüssigkeit (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. Die Passage der Blut-Milch-Schranke führt zu Konzentrationen, die bei etwa 10 – 25% der Blutkonzentration liegen. In der Amnionflüssigkeit tritt ebenfalls eine Anreicherung des Rifampicin auf.

Metabolismus

Rifampicin wird beim Menschen in der Leber in 25-Desacetyl-Rifampicin als Hauptmetabolit umgewandelt.

Als Ergebnis einer Induktion mikrosomaler 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 bis 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 bis 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

Rifampicin weist eine nicht lineare Pharmakokinetik auf.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Elimination von Rifampicin wird durch Funktionsstörungen der Niere nicht beeinflusst. Funktionsstörungen der Niere können durch Aktivität der Leber kompensiert werden. Selbst bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Dosis nicht nötig.

Dialysepatienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Plasmakonzentrationen erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Bei leichten Leberfunktionseinschränkungen kann mit reduzierter Rifampicin-Dosis unter Kontrolle der Rifampicin-Serumspiegel sowie engmaschiger Kontrolle der Leberfunktion therapiert werden. Bei stärkerer Leberfunkionsstörung ist die Anwendung von Rifampicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Elimination bei gleichzeitig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei leichten Leberfunktionseinschränkungen (Transaminasewerte <100 U/l als Richtwert) kann unabhängig von der Nierenfunktion unter Kontrolle der Rifampicin-Serumspiegel sowie engmaschiger Kontrolle der Leberfunktion mit reduzierter Rifampicin-Dosis therapiert werden.

Bei stärkeren Leberfunktionsstörungen ist die Anwendung von Rifampicin unabhängig von der Nierenfunktion kontraindiziert.

Früh- und Neugeborene

In dieser Altersgruppe sind wegen der Unreife der Leber Abbau und Ausscheidung von Rifampicin deutlich verzögert. Mit erhöhten Serumspiegeln im Vergleich zu Erwachsenen und eventuell mit Kumulation ist zu rechnen.

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 Karzinogenität:

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

Cellulose (mikrokristallin), Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat (pflanzlichen Ursprungs), Siliciumdioxid (hochdispers, wasserfrei), Sorbitol, Hypromellose, Macrogol 6000, Propylenglycol, Eisenoxid rot (E-172), Titandioxid (E-171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung (Blisterpackungen im Umkarton) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

EREMFAT® ist in PVC/Aluminium Blisterpackungen zu 30 Filmtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D-17493 Greifswald – Insel Riems
e-mail info@RIEMSER.com

8. Zulassungsnummer

1–20123

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Juli 1993 / 15. März 2013

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.