

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

EREMFAT® i.v. 300 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
EREMFAT® i.v. 600 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Rifampicin-Natrium

1 Durchstechflasche EREMFAT® i.v. 300 mg mit 313,2 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 308,2 mg Rifampicin-Natrium (entsprechend 300 mg Rifampicin).

1 Durchstechflasche EREMFAT® i.v. 600 mg mit 626,4 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 616,4 mg Rifampicin-Natrium (entsprechend 600 mg Rifampicin).

Sonstige Bestandteile:  
Enthält Natriumascorbat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg:

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

Alle Formen der Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Rifampicin.

EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg wird mit anderen geeigneten Tuberkulosemitteln kombiniert verabreicht.

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**

Dosierung

Für die Tuberkulosetherapie gelten die folgenden, Körpergewichts-bezogenen Dosierungen für eine 1 x tägliche Anwendung:

Siehe Tabelle oben

Klinische Erfahrungen über die parenterale Anwendung von EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg bei Erwachsenen liegen in großem, bei Kindern dagegen erst in begrenztem Umfang vor.

Es besteht jedoch kein Anlass zu der Annahme, dass EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg bei Kindern weniger gut verträglich wäre als bei Erwachsenen.

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.

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 ≥ 3 Monate bis < 12 Jahre	15 (10–20)	Die Tagesdosis sollte 600 mg bei Kindern ≥ 3 Monate und < 12 Jahre nicht überschreiten.

Intermittierende Therapie bei Tuberkulose:

Es wird empfohlen, die Medikamente zur Therapie der Tuberkulose täglich über den gesamten Therapiezeitraum zu verabreichen, 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.

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® i.v. 300 mg/600 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® i.v. 300 mg/600 mg kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg 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 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® i.v. 300 mg/600 mg nach einer Therapieunterbrechung im Rahmen der täglichen Therapie der Tuberkulose sollte einschleichend erfolgen.

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**

EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg wird als Infusion appliziert.

Die Infusionszeit sollte sich über 1–3 Stunden erstrecken.

Hinweis zur Handhabung von EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg:

Pflegepersonal sollte den Kontakt mit Rifampicin vermeiden, da bei Personen, die Infusionslösungen herstellten oder verabreichten, in Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen an Gesicht und Händen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 6.6).

Informationen zur Herstellung der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6.

Wegen der raschen bakteriellen Resistenzentwicklung bei Monotherapie ist Rifampicin bei der Tuberkulosebehandlung immer Bestandteil einer Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.4).

**Dauer der Anwendung**

Im Rahmen der Standardtherapie der Tuberkulose wird Rifampicin in der 8-wöchigen Initialphase mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antinfektiva 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.

Die Behandlung mit parenteralen Präparaten wie EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg wird im Allgemeinen auf 2–3 Wochen beschränkt.

Es bestehen jedoch nach den bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen keinerlei Hinweise darauf, dass eine längerdauernde Anwendung der Infusionslösung zum ver-

mehreren Auftreten von Nebenwirkungen führen könnte. Ausnahmen davon sind Venenreizungen am Infusionsort. Im Anschluss an die parenterale Behandlung wird bei Fortbestehen der Indikation auf eine orale Therapie mit Rifampicin umgestellt.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Rifamycine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwere Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C), Verschlussikterus, akute Hepatitis, Leberzirrhose, Gallengangsobstruktion.
- Gleichzeitige Therapie mit den Proteaseinhibitoren Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Tipranavir und Saquinavir – mit wie auch ohne Ritonavir (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Therapie mit dem potenziell leberschädigenden Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum Voriconazol (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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.

##### Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5):

Aufgrund einer Induktion des arzneimittelabbauenden Systems kann Rifampicin den Metabolismus gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinflussen. Es ist auch eine Beeinflussung der Verstoffwechslung von Rifampicin selbst durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel möglich.

Bei Beginn, aber auch bei Beendigung einer Rifampicin-Therapie kann es daher notwendig werden, die Dosis gleichzeitig verabreichter 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, siehe Abschnitt 4.3) 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 Potenzial für eine Lebertoxizität unterschiedlichen Ausmaßes für die einzelnen Substanzen und deren Kombinationen erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

##### Nicht nucleosidische Reverse Transkriptaseinhibitoren (NNRTI)

###### Nevirapin

Die gleichzeitige Therapie von Rifampicin mit Nevirapin wird nicht empfohlen, da nur

wenige klinische Daten zur Dosisanpassung von Nevirapin bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin verfügbar sind. Tritt bei Patienten, die mit Nevirapin behandelt werden, eine Tuberkuloseinfektion auf, sollte ein Therapieregime mit Rifabutin in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

###### Etravirin

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Etravirin wird nicht empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, da die Anwendung von Etravirin nur in Kombination mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen ist, deren gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin wiederum kontraindiziert ist (siehe auch Abschnitt 4.5).

##### 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).

##### Chemokinrezeptor 5-Antagonisten

###### Maraviroc

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

##### Integrasehemmer

###### 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).

##### Paracetamol

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

##### Vitamin D

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

##### Kontrazeption:

Auf Grund der Wechselwirkung zwischen Rifampicin und Östrogen/Gestagen ist die empfängnisverhütende Wirkung oraler hormoneller Kontrazeptiva gestört. Unter der Therapie mit Rifampicin müssen andere,

nicht hormonelle, kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

##### Hepatotoxizität, Unterernährung, Alkoholismus:

Bei einer Therapie mit Rifampicin lässt sich in etwa 5–20% der Behandelten ein Transaminaseanstieg feststellen. Verbleiben die Transaminasewerte < 100 U/l, kann es trotz Fortsetzung der Therapie wieder zur Normalisierung der Werte kommen. Bei Zunahme der Transaminasen über 100 U/l, oder einem 2-fachen Anstieg der Bilirubin-konzentrationen 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, aufgrund des lebertoxischen Potenzials der genannten Arzneimittel, frühzeitig erkennen zu können.

##### Überempfindlichkeitsreaktionen:

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

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

Bei Wiederaufnahme einer Rifampicin-Behandlung nach kurzer oder längerer Unter-

brechung 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 Rifampicin-Anwendung beobachtet und tritt umso häufiger auf, je höher die einzelnen Dosen und je länger das dazwischenliegende Intervall waren.

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

Aus diesen Gründen muss bei Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung, beim Wechsel von der intermittierenden auf die tägliche Anwendung 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.

#### Rifampicin und Porphyrurie:

Rifampicin besitzt eine porphyrinogene Wirkung. Die Anwendung bei Genträgern einer akuten, intermittierenden Porphyrurie (AIP), einer Porphyrria variegata (PV), einer hereditären Koproporphyrurie (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 Porphyrurie-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 Porphyrurie-Experten eingeholt werden.

#### Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt:

Während bzw. nach Abschluss der Therapie mit Rifampicin kann eine antibiotikaassoziierte Kolitis (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 (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Wirkung auf Körperflüssigkeiten:

Rifampicin hat eine intensiv bräunlich-rote Eigenfarbe, wodurch es nach Anwendung 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).

#### Schwangerschaft und postnatale Phase:

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 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<sub>12</sub> 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.

EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rifampicin beeinflusst den Metabolismus zahlreicher, gleichzeitig verabreichter 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, 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 – verabreichten 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.

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

### 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 EREM FAT® i.v. 300 mg/600 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.

Aufgrund der parenteralen Gabe von EREM FAT® i.v. 300 mg/600 mg kann es, vor allem bei längerdauernder Anwendung der Infusionslösung, zu Venenreizungen am Infusionsort kommen.

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)

Siehe Tabelle auf Seite 11

**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  
D-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.

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<sub>max</sub>: Maximale Wirkstoffkonzentration im Blut

t<sub>1/2</sub>: Halbwertszeit

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

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>ACE-Hemmer</b>		
<u>Enalapril</u> <u>Spirapril</u>	Plasmakonzentration der aktiven Metaboliten von Enalapril und Spirapril ▼	Überwachung des Blutdrucks, ggf. Dosisanpassung von Enalapril und Spirapril
<b>Adsorbentien</b>		
<u>Aktivkohle-Rifampicin</u>	Resorption von Rifampicin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Rifampicin möglich
<b>Alpha-1-Antagonisten</b>		
<u>Bunazosin</u>	Plasmakonzentration und AUC von Bunazosin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Bunazosin wahrscheinlich

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Analgetika</b>		
Diclofenac	AUC und $c_{max}$ von Diclofenac ▼	Wirkungsverlust von Diclofenac möglich, Überwachung wird empfohlen
Opioide-Rifampicin (wie z.B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)	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	Rifampicin kann den Abbau von Paracetamol beschleunigen, Hepatotoxizitätsrisiko ist erhöht	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung
<b>Anästhetika</b>		
Alfentanil	Elimination von Alfentanil ist beschleunigt (ca. 3-fach)	Wirkungsverlust von Alfentanil möglich, ggf. Dosisanpassung von Alfentanil notwendig
Ropivacain	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 (Wechselwirkung erst dann, wenn Ropivacain in den Blutkreislauf eintritt)
<b>Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten</b>		
Losartan	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
<b>Antihelminthika</b>		
Praziquantel	Plasmakonzentration von Praziquantel ▼	Kontrolle der Praziquantelspiegel empfohlen
<b>Antiarrhythmika</b>		
Amiodaron, Chinidin, Disopyramid, Lorcaïnid, Propafenon, Tocainid	Plasmakonzentration von Antiarrhythmika kann durch Rifampicin verringert sein	Herzrhythmuskontrolle angezeigt, ggf. Dosisanpassung der Antiarrhythmika notwendig
<b>Antiasthmatika</b>		
Theophyllin	Metabolismus von Theophyllin wird durch Rifampicin beschleunigt	Serumspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Theophyllin nötig
<b>Antibiotika</b>		
Pyrazinamid	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
Clarithromycin	Plasmakonzentration von Clarithromycin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Clarithromycin möglich
Chloramphenicol, Doxycyclin	Plasmakonzentration von Doxycyclin und Chloramphenicol ▼	Wirkungsverlust von Doxycyclin und Chloramphenicol, Dosiserhöhung von Doxycyclin und Chloramphenicol notwendig
Ciprofloxacin, Moxifloxacin	Elimination von Moxifloxacin und Ciprofloxacin beschleunigt	Keine Dosisanpassung notwendig
Dapson	Elimination von Dapson beschleunigt	Wirkungsverlust von Dapson möglich, ggf. Dosiserhöhung von Dapson
Linezolid	AUC und $c_{max}$ von Linezolid durch Rifampicin herabgesetzt	Wirkungsverlust von Linezolid möglich
Metronidazol	Elimination von Metronidazol beschleunigt, AUC ▼	Wirkungsverlust von Metronidazol möglich, ggf. Dosisanpassung von Metronidazol
Telithromycin	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 EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg-Therapie erfolgen
<b>Anticholinergika</b>		
Darifenacin	Abbau von Darifenacin wird durch Rifampicin beschleunigt	Wirkungsverlust von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig
<b>Antidepressiva</b>		
Amitriptylin, Nortriptylin	Plasmakonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin ▼	Wirkungsverlust vom Amitriptylin und Nortriptylin möglich; Dosisanpassung von Amitriptylin und Nortriptylin möglicherweise notwendig
Citalopram	Abbau von Citalopram wird durch Rifampicin beschleunigt	Verschlechterung der Kontrolle der neurologischen Grunderkrankung möglich

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Antidepressiva</b>		
Mirtazapin	Erhöhte Clearance von Mirtazapin	Wirkungsverlust von Mirtazapin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Mirtazapin nötig
Sertralin	Metabolisierung von Sertralin ▲	Wirkungsverlust und verstärkte Angstsymptomatik möglich; ggf. Dosiserhöhung von Sertralin nötig
<b>Antidiabetika</b>		
Insulin und Derivate, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glinide, DPP4-Hemmer	Wirkung der Antidiabetika kann durch Rifampicin sowohl verstärkt als auch vermindert sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, ggf. Dosisanpassung der Antidiabetika notwendig
<b>Antiepileptika</b>		
Carbamazepin	Metabolismus von Carbamazepin wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepinspiegelbestimmung notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
Lamotrigin	AUC und $t_{1/2}$ von Lamotrigin ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Wirkungsverlust von Lamotrigin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Lamotrigin notwendig
Phenytoin	Metabolismus von Phenytoin wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, Bestimmung der Phenytoinplasmalevel, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin
Valproinsäure	Rifampicin erhöht die Clearance und verringert dadurch die Plasmakonzentration von Valproinsäure	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig
<b>Antihistaminika</b>		
Cimetidin, Ranitidin	Elimination von Cimetidin und Ranitidin beschleunigt	Wirkungsverlust von Cimetidin und Ranitidin möglich
Fexofenadin	Orale Elimination von Fexofenadin beschleunigt, verringerte Plasmakonzentration von Fexofenadin, aber terminale $t_{1/2}$ und renale Clearance unverändert	Wirkungsverlust von Fexofenadin möglich
<b>Antikoagulantien</b>		
Rivaroxaban	Plasmakonzentration von Rivaroxaban ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Dosiserhöhung von Rivaroxaban notwendig
Apixaban, Dabigatran	Plasmakonzentration von Apixaban und Dabigatran ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Phenprocoumon, Warfarin und andere Cumarine	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
<b>Antimykotika</b>		
Caspofungin	Plasmakonzentration von Caspofungin ▼	Wirkungsverlust von Caspofungin, Dosiserhöhung von Caspofungin notwendig
Fluconazol	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	AUC, $c_{max}$ und Plasmakonzentration von Itraconazol und Ketoconazol herabgesetzt	Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Voriconazol	$C_{max}$ und AUC von Voriconazol um 93 % bzw. 96 % herabgesetzt	Therapieversagen → <b>kontraindiziert</b> (siehe 4.3)
Terbinafin	Clearance von Terbinafin ist erhöht	Dosisanpassung nicht notwendig
<b>Antiprotozoika</b>		
Atovaquon	Plasmakonzentration von Atovaquon ist um 52 % verringert	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Chinin	Elimination von Chinin beschleunigt, $t_{1/2}$ von Chinin ▼	Überwachung der Chininspiegel und kardiale Kontrolle notwendig, insbesondere auch bei Therapieende mit EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg, ggf. Dosiserhöhung von Chinin notwendig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Antiprotozoika</b>		
Chloroquin	Rifampicin kann Metabolismus von Chloroquin beschleunigen	Wirkungsverlust von Chloroquin möglich, enge Überwachung notwendig
Mefloquin	Plasmakonzentration von Mefloquin ▼ um 19 %	Wirkungsverlust von Mefloquin möglich, ggf. Dosisanpassung von Mefloquin notwendig, enge Überwachung auch nach Absetzen von EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg, Risiko der Mefloquin Resistenzentwicklung ▲
<b>Beta-Blocker</b>		
Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nadolol, Talinolol, Teratolol Möglicherweise andere Beta-Blocker, die hepatisch abgebaut werden	Plasmakonzentration von Beta-Blockern kann durch Rifampicin verringert sein	Kardiale Kontrolle angezeigt, ggf. Dosisanpassung der Beta-Blocker notwendig
<b>Calciumantagonisten</b>		
Diltiazem, Lercanidipin, Manidipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nisoldipin, Verapamil	Plasmakonzentration der Calciumantagonisten ▼	Wirkungsverlust der Calciumantagonisten möglich; sofern eine Dosisanpassung der Calciumantagonisten erforderlich ist, ist auf eine erneute Anpassung nach Absetzen von EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg zu achten
<b>Chemokinrezeptor-5-Antagonist</b>		
Maraviroc	C <sub>max</sub> um 66 % und AUC um 63 % von Maraviroc durch Rifampicin herabgesetzt	Enge Überwachung nötig, Wirkungsverlust von Maraviroc möglich, Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich
<b>COX-2-Inhibitoren</b>		
Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib	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® i.v. 300 mg/600 mg ist zu achten
<b>Endothelinantagonisten</b>		
Bosentan	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
<b>Entzündungshemmer</b>		
Sulfasalazin	Verringerte Plasmakonzentration von Sulfapyridin, einem Metaboliten von Sulfasalazin	Wirkungsverlust von Sulfasalazin möglich, Überwachung notwendig
<b>Glucocorticoide</b>		
Budesonid	Plasmakonzentration von Budesonid kann durch Rifampicin verringert sein	Enge Überwachung, Wirkung von Budesonid kann herabgesetzt sein
Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon	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
<b>Herzglykoside</b>		
Digitoxin, Digoxin	Plasmakonzentration von Digitoxin und Digoxin kann durch Rifampicin verringert sein	Engmaschige kardiale Kontrolle und Serumspiegelbestimmung der Herzglykoside, ggf. Dosisanpassungen von Digitoxin und Digoxin notwendig
<b>Hormonale Kontrazeptiva</b>		
Norethisteron, Mestranol, Ethinylestradiol	Elimination von Kontrazeptiva durch Rifampicin beschleunigt	Reduzierte Wirksamkeit; zusätzliche nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen empfohlen, Abweichungen bei der Menstruation möglich
<b>Hormone</b>		
Levothyroxin	Plasmakonzentration von Levothyroxin ▼, Thyreotropinlevel ▲	Überwachung der Thyreotropinspiegel wird empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Levothyroxin bei Therapiebeginn und -ende mit EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg nötig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten</b>		
<u>Ondansetron</u>	Plasmakonzentration von Ondansetron ▼	Antiemetischer Effekt kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung von Ondansetron nötig
<b>Hypnotika</b>		
<u>Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon</u>	Plasmalevel von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon ▼	Wirkungsverlust von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon möglich, Überwachung nötig
<b>Immunmodulatoren</b>		
<u>Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff</u>	Wirkungsverlust des Impfstoffs (auch bei Anwendung gegen Blasenkarzinom)	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Interferon beta-1a</u>	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
<b>Immunsuppressiva</b>		
<u>Azathioprin, Tacrolimus</u>	Elimination von Azathioprin und Tacrolimus durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Risiko einer Transplantatabstoßung besteht
<u>Ciclosporin, Everolimus, Temsirolimus</u>	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
<u>Sirolimus, Mycophenolat</u>	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
<u>Leflunomid/Teriflunomid</u>	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
<b>Integrasehemmer</b>		
<u>Raltegravir</u>	AUC ▼, $c_{max}$ ▼ von Raltegravir	Wirkungsverlust von Raltegravir, Dosiserhöhung von Raltegravir ist erforderlich
<b>Kontrastmittel</b>		
<u>Röntgenkontrastmittel</u> (z. B. für die Gallenblasenuntersuchung)	Gallenausscheidung von Röntgenkontrastmitteln kann durch Rifampicin verzögert sein	Test sollte vor der morgendlichen Einnahme von EREM FAT® i.v. 300 mg/600 mg durchgeführt werden
<b>Lipidsenker</b>		
<u>Fluvastatin</u>	Metabolisierung von Fluvastatin wird durch Rifampicin beschleunigt, $c_{max}$ von Fluvastatin (um 59 %) ▼	Wirkungsverlust von Fluvastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Fluvastatin erforderlich
<u>Simvastatin</u>	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
<u>Pravastatin</u>	Orale Bioverfügbarkeit von Pravastatin kann durch Rifampicin in einigen Patienten verringert sein	Wirkungsverlust von Pravastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Pravastatin erforderlich
<u>Atorvastatin</u>	Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Atorvastatin durch Rifampicin verringert, AUC (um 78 %) ▼	Wirkungsverlust von Atorvastatin möglich, enge Überwachung, Einnahme von EREM FAT® i.v. 300 mg/600 mg und Atorvastatin zum gleichen Zeitpunkt empfohlen um WW zu verringern
<u>Ezetimib</u>	Wirkung von Ezetimib kann durch Rifampicin herabgesetzt sein	Wirkungsverlust von Ezetimib möglich, enge Überwachung

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Neuroleptika</b>		
<u>Clozapin, Quetiapin</u>	Plasmakonzentration von Clozapin und Quetiapin durch Rifampicin verringert	Wirkungsverlust von Clozapin und Quetiapin möglich; enge Überwachung des neurologischen Status erforderlich, Serumspiegelbestimmung von Clozapin und Quetiapin empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Clozapin und Quetiapin notwendig
<u>Haloperidol</u>	Metabolismus von Haloperidol wird durch Rifampicin beschleunigt	Wirkungsverlust von Haloperidol möglich; engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol
<u>Risperidon</u>	Plasmakonzentration von Risperidon ▼, AUC (um 72 %) ▼, $c_{max}$ (um 50 %) ▼	Wirkungsverlust von Risperidon möglich, enge Überwachung erforderlich
<b>Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>		
<u>Etravirin</u>	Nicht untersucht	Nur in Kombination mit kontraindizierten Proteaseinhibitoren zugelassen → <b>kontraindiziert</b> (siehe 4.3)
<u>Delavirdin, Nevirapin</u>	Plasmakonzentration und AUC von Delavirdin und Nevirapin herabgesetzt	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Reverse-Transkriptasehemmer → <b>kontraindiziert</b> (siehe 4.3)
<u>Efavirenz</u>	$C_{max}$ und AUC von Efavirenz ist durch Rifampicin verringert, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Ggf. Dosiserhöhung von Efavirenz, enge Überwachung der Efavirenzspiegel, Leberfunktions-tests vor und während der Behandlung erforderlich
<b>Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>		
<u>Abacavir</u>	Plasmakonzentration von Abacavir möglicherweise leicht durch Rifampicin reduziert	Klinische Relevanz nicht bekannt
<u>Zidovudin</u>	$C_{max}$ (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
<b>Opioidantagonisten</b>		
<u>Naltrexon</u>	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
<b>Osteoporosemittel</b>		
<u>Cinacalcet</u>	Metabolisierung von Cinacalcet möglicherweise beschleunigt	Wirkungsverlust von Cinacalcet möglich, ggf. Dosisanpassung von Cinacalcet erforderlich
<b>Phosphodiesterase-4-Hemmer</b>		
<u>Roflumilast</u>	$C_{max}$ 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
<b>Proteaseinhibitoren</b>		
<u>Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir</u>	Bioverfügbarkeit (AUC) der Proteaseinhibitoren ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Proteaseinhibitoren → <b>kontraindiziert</b> (siehe 4.3)
<b>Selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)</b>		
<u>Tamoxifen</u>	$C_{max}$ und AUC von Tamoxifen sind durch Rifampicin, um 55 % bzw. 86 % herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Tamoxifen
<u>Toremifen</u>	$C_{max}$ 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
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>		
<u>Clopidogrel</u>	Rifampicin führt zu einer verstärkten Aktivierung und Wirkung von Clopidogrel	Enge Überwachung nötig, blutgerinnungshemmender Effekt von Clopidogrel wird verstärkt, erhöhte Blutungsneigung

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Tranquillanzien</b>		
<u>Benzodiazepine</u> (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	Metabolismus der Benzodiazepine kann durch Rifampicin beschleunigt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
<u>Buspiron</u>	Plasmakonzentration und t <sub>1/2</sub> von Buspiron ▼	Anxiolytischer Effekt von Buspiron kann herabgesetzt sein, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Buspiron
<b>Urikosurika</b>		
<u>Probenecid-Rifampicin</u>	Plasmakonzentration von Rifampicin kann durch Probenecid in einigen Patienten erhöht sein, erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Überwachung der Leberfunktionswerte
<b>Vitamine</b>		
<u>Vitamin D</u>	Plasmakonzentration von Vitamin D wird durch Rifampicin reduziert	Symptomatische Erkrankung der Knochen erst bei längerer Rifampicin-Gabe (> 1 Jahr) zu erwarten; im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calciumspiegel, der Serum-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich
<b>Zytostatika</b>		
<u>Bendamustin</u>	Plasmalevel von Bendamustin werden durch Rifampicin verringert, während die Plasmalevel der aktiven Metaboliten von Bendamustin durch Rifampicin erhöht werden	Enge Überwachung notwendig, erhöhte Konzentration der Bendamustin Metaboliten könnte zu einer veränderten Wirkung von Bendamustin führen und Risiko von Nebenwirkungen erhöhen
<u>Bexaroten</u>	Plasmakonzentration von Bexaroten kann möglicherweise durch Rifampicin verringert sein	Überwachung notwendig
<u>Clofarabin</u>	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung der Leberfunktion erforderlich
<u>Gefitinib</u>	Metabolisierung von Gefitinib wird durch Rifampicin beschleunigt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Gefitinib erforderlich
<u>Imatinib</u>	AUC und c <sub>max</sub> von Imatinib durch Rifampicin um 74 % bzw. 54 % verringert	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Imatinib wahrscheinlich
<u>Irinotecan</u>	Elimination von Irinotecan durch Rifampicin beschleunigt, AUC von Irinotecan (aktive Metaboliten) ▼	Wirkungsverlust von Irinotecan möglich, ggf. Dosisanpassung von Irinotecan erforderlich
<u>Methotrexat</u>	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
<u>Pazopanib</u>	Metabolisierung von Pazopanib wird durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Pazopanib möglich
<u>Thioguanin</u>	Erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests notwendig

Therapie von Intoxikationen

Nach Verabreichung vermutlich toxischer Dosen oder oraler Aufnahme vermutlich toxischer Dosen (z. B. bei Anwendungsfehlern) von EREMFAT® i. v. 300 mg/600 mg 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 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Rifampicin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum aus

der Gruppe der Ansamycine mit hauptsächlich Wirkung gegen Mykobakterien.

ATC-Code: J04AB02

**Wirkmechanismus**

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

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

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

Das Wirkspektrum von Rifampicin umfasst die Erreger der Tuberkulose *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* und weitere Mit-

glieder des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes, nicht tuberkulöse Mykobakterien und andere Bakterienspezies.

Obwohl Rifampicin auch gegen nicht mykobakterielle Erreger anderer als im Abschnitt 4.1 aufgeführter Infektionen wirkt, sollte es zur Therapie dieser Infektionserkrankungen nur in begründeten Ausnahmefällen und ebenfalls nur im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, um die Resistenzsituation gegenüber Rifampicin nicht zu verschlechtern. Für das vorliegende Arzneimittel wird ausschließlich die Therapie aller Formen der Tuberkulose beansprucht.

**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

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)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
			Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, hämolytische Anämie, disseminierte intravasale Koagulopathie		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
	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 <sup>a</sup> , Flu-Syndrom <sup>b</sup> , schwere allergische Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und exfoliative Dermatitis <sup>c</sup>	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					
			Menstruationsstörungen <sup>d</sup> , Addison-Krise bei Addison-Patienten		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
					Porphyrie (siehe 4.4)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>					
				Verwirrtheit, Psychosen	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
				Ataxie, Konzentrationsunfähigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Parästhesien	
<b>Augenerkrankungen</b>					
			Sehstörungen, Visusverlust, Optikusneuritis		Bräunlich-rote Verfärbung der Tränenflüssigkeit <sup>e</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>					
	Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Diarrhö		Akute Pankreatitis (siehe auch 4.4)	Antibiotikaassoziierte Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis), <i>Clostridium difficile</i> -assoziierte Diarrhö (siehe 4.4)	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
Erhöhung von Enzymaktivitäten wie SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyltranspeptidase		Ikterus, Hepatomegalie <sup>f</sup>	Erhöhung von Bilirubin im Serum	Akute Hepatitis (in schweren Fällen tödlicher Verlauf möglich)	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
			Myopathien	Muskelschwäche	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
			Nierenfunktionsstörungen	Akutes Nierenversagen	Interstitielle Nephritis, Tubulusnekrosen
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>					
					Postnatale Blutungen bei der Mutter und dem Neugeborenen <sup>g</sup>

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)
<b>Gefäßerkrankungen</b>					Leukozytoklastische Vaskulitis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					Venenreizung

- <sup>a</sup> mit Fieber, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten antinukleärer Antikörper
- <sup>b</sup> in Zusammenhang mit intermittierender bzw. nach nicht regelmäßiger Rifampicin-Einnahme, ähnliche Symptomatik wie lupusähnliches Syndrom (siehe auch 4.4)
- <sup>c</sup> in Zusammenhang mit einer antituberkulösen Kombinationstherapie von Rifampicin und anderen Mitteln beobachtet, Reaktionen konnten nicht sicher einem Wirkstoff zugeordnet werden
- <sup>d</sup> infolge der Beeinflussung des Stoffwechsels der Steroidhormone durch Rifampicin
- <sup>e</sup> durch Eigenfarbe des Rifampicins bedingt und unbedenklich (siehe auch 4.4)
- <sup>f</sup> meist vorübergehender Natur
- <sup>g</sup> bei Anwendung während der letzten Schwangerschaftswochen (siehe auch 4.4 und 4.6)

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

**Resistenzmechanismus**

Bei *M. tuberculosis* ist die Rifampicin-Resistenz assoziiert mit Mutationen im *rpoB*-Gen. Dieses Gen kodiert für die β-Untereinheit der DNA-abhängigen bakteriellen RNA-Polymerase. Die Mutation dieses Gens führt zur Einschnitt-Hochresistenz von *M. tuberculosis* gegen Rifampicin. Es besteht eine Parallelresistenz mit Rifabutin und Rifapentin sowie weiteren chemisch verwandten Substanzen.

Durch Monotherapie wird eine rasche Resistenzentwicklung (Einstufen-Resistenz) bei Mykobakterien und auch bei anderen Erregern hervorgerufen.

**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.

**Prävalenz der erworbenen Resistenz**

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz für die Erreger der Tuberkuloseerkrankung mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (u. a. *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*) gegenüber Rifampicin variiert örtlich und im Verlauf der Zeit. Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von 2,0% (2010), 2,1% (2011), 2,4% (2012), 3,6% (2013) sowie 3,4% für 2014 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.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Zu Beginn der Therapie bzw. nach einmaliger Anwendung besteht zwischen der oralen und der intravenösen Anwendung kein Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern. Dies ändert sich nach mehrwöchiger Anwendung. Durch Autoinduktion hepatischer Enzyme steigt die hepatische Clearance des Rifampicins an, was die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe im Vergleich zur i.v. Infusion signifikant vermindert.

**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. Rifampicin ist beim pH-Wert des Blutes nur zu etwa 25% negativ ionisiert, daher ist aufgrund der guten Lipidlöslichkeit die schnelle Verteilung aus dem Blutplasma in andere Körperflüssigkeiten und Gewebe teilweise begründet.

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 in der Muttermilch, die bei etwa 10–25% der Blutkonzentration liegen.

**Biotransformation**

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

**Elimination**

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

**Linearität**

Rifampicin weist eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf.

**Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen**

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

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

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Dialysierbarkeit

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

**Mutagenität und Kanzerogenität**

Rifampicin war negativ in bakteriellen Tests zur Genotoxizität. *In-vitro*-Tests an Human- und anderen Säugerzellen ergaben jedoch widersprüchliche Ergebnisse, ebenso bisher durchgeführte *in-vivo*-Tests. Das mutagene Potenzial 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 Potenzials 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**

EREMFAT® i.v. 300 mg:  
Natriumascorbat 5 mg (als Stabilisator)

EREMFAT® i.v. 600 mg:  
Natriumascorbat 10 mg (als Stabilisator)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Die frisch hergestellte Lösung ist mit folgenden Infusionslösungen mischbar: Glucose-Lösung 5%, Fructose-Lösung 5% und isotonische Natriumchlorid-Lösung. Die Verwendung anderer Infusionslösungen wird nicht empfohlen.

Lösungen, welche Natriumhydrogencarbonat und/oder Natriumlactat enthalten, sind mit Rifampicin physikalisch inkompatibel und dürfen nicht verwendet werden.

EREMFAT® i.v. 300 mg/600 mg darf nicht mit Ringer-Lösung (Acetat) + Glucose vermischt werden. EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg ist nicht kompatibel mit Cefamandol, Tetracyclin, Doxycyclin.

Eine physikalische Inkompatibilität (Präzipitat) wurde zwischen unverdünntem (5 mg/ml) bzw. verdünntem (1 mg/ml in physiologischer NaCl-Lösung) Diltiazemhydrochlorid und Rifampicin (6 mg/ml in physiologischer NaCl-Lösung) bei Verabreichung über eine gemeinsame Kanüle beobachtet. Eine vergleichbare Inkompatibilität wurde für die Mischung parenteraler Lösungen von Tramadol und Rifampicin beschrieben.

Die Kombination 1 Flasche STREPTO-Fatol mit 1 Flasche EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg und 500 ml 5%iger Glucose-bzw. physiologischer Kochsalzlösung ist bei

Raumtemperatur 4 Stunden haltbar (siehe **6.3 Dauer der Haltbarkeit**).

Mischinfusionen von STREPTO-Fatol und EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg und ISOZID® 0,5 N sind **nicht** kompatibel.

Die Mischung von EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg mit mehr als einem anderen Antituberkulotikum in der Infusionslösung kann nicht empfohlen werden. EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg soll bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungen nicht mit anderen als den oben genannten Infusionslösungen bzw. Kombinationspartnern gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die unter aseptischen Bedingungen hergestellte Lösung aus der Trockensubstanz und Wasser für Injektionszwecke ist bei Lagerung im Kühlschrank bis zu 48 Stunden haltbar.

Zubereitete Infusionslösungen sind bei Raumtemperatur 4 Stunden haltbar. Daher muss die fertige Infusionslösung sofort zur i.v. Dauertropfinfusion verwendet werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

siehe Abschnitt 6.3

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Art: Durchstechflasche aus Klarglas

EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

EREM-FAT® i.v. 300 mg  
OP – 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung AP – 10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

EREM-FAT® i.v. 600 mg  
OP – 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung AP – 10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Herstellung der Infusionslösung:

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung werden 5 ml (EREM-FAT® i.v. 300 mg) bzw. 10 ml (EREM-FAT® i.v. 600 mg) Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche mit Pulver eingespritzt. Dann wird eine halbe Minute lang kräftig geschüttelt.

Nach völligem Verschwinden des Schaumes sollte die Rifampicin-Lösung umgehend zu 250 ml (EREM-FAT® i.v. 300 mg) bzw. 500 ml (EREM-FAT® i.v. 600 mg) einer Infusionsflüssigkeit hinzugefügt werden. Als Infusionsflüssigkeit können physiologische Natriumchlorid-Lösung, 5%ige Glucose-Lösung oder 5%ige Fructose-Lösung verwendet werden (vgl. Abschnitt 6.2). Wenn kleinere oder größere Dosen als 300 mg oder 600 mg verabreicht werden

sollen, werden von der Lösung des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung in Wasser für Injektionszwecke Teilmengen entnommen, die allein – zum Aufstocken auf höhere Dosen – zusammen mit einer weiteren Dosis dem Infusionsmittel zugesetzt werden.

Zubereitete Infusionslösungen sind bei Raumtemperatur 4 Stunden haltbar. Daher muss die fertige Infusionslösung sofort zur i.v. Dauertropfinfusion verwendet werden (siehe Abschnitt 6.4).

Bei der Kombination mit Streptomycinsulfat ist folgendes zu beachten. EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg (gelöst in Aqua ad injectabilia) und STREPTO-Fatol (gelöst in Aqua ad injectabilia) müssen getrennt aufgezogen und getrennt der Infusionslösung zugespritzt werden.

Hinweis zur Handhabung von EREM-FAT® i.v. 300 mg/600 mg :

Pflegepersonal sollte den Kontakt mit Rifampicin vermeiden, da bei Personen, die Infusionslösungen herstellten oder verabreichten, in Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen an Gesicht und Händen beobachtet wurden.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EREM-FAT® i.v. 300 mg: 3260.00.02  
EREM-FAT® i.v. 600 mg: 3260.01.02

**9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

18.02.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

01.2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt