FATOL Eremfat

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Eremfat 150
Eremfat 300
Eremfat 450
Eremfat 600
Eremfat i.v. 300 mg
Eremfat i.v. 600 mg
Eremfat Sirup

Wirkstoff: Rifampicin (RMP)

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Tuberkulosemittel

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

– arzneilich wirksame Bestandteile

Eremfat 150:
1 Filmtablette enthält: 150 mg Rifampicin

Eremfat 300:
1 Filmtablette enthält: 300 mg Rifampicin

Eremfat 450:
1 Filmtablette enthält: 450 mg Rifampicin

Eremfat 600:
1 Filmtablette enthält: 600 mg Rifampicin

Eremfat i.v. 300 mg:
1 Injektionsflasche mit 313,2 mg Trockensubstanz enthält:
Rifampicin-Natrium 308,2 mg (entsprechend Rifampicin 300 mg)

Eremfat i.v. 600 mg:
1 Injektionsflasche mit 626,4 mg Trockensubstanz enthält:
Rifampicin-Natrium 616,4 mg (entsprechend Rifampicin 600 mg)

Eremfat Sirup:
1 Flasche mit 28,2 g Granulat enthält:
1,2 g Rifampicin (1 Meßlöffel des fertigen Sirups (5 ml) enthält 100 mg Rifampicin)

– andere Bestandteile

Eremfat 150 /- 300 /- 450 /- 600:
Poly(O-2-hydroxypropyl-O-methyl)-Cellulose, Carmellose-Na, E 171, E 172, Sorbit, Macrogol 6000

Eremfat i.v. 300 mg:
Natriumascorbat 5 mg pro Injektionsflasche

Eremfat i.v. 600 mg:
Natriumascorbat 10 mg pro Injektionsflasche

Eremfat Sirup:
Saccharose, Carmellose Na, Polysorbat 80, Aromastoffe, 60 mg Natriumbenzoat (als Konservierungsmittel)

4. Anwendungsgebiete

Behandlung der Tuberkulose in allen Formen und Stadien. Infektionen durch Tuberkulosebakterien oder durch „atypische" Mykobakterien, sofern die Erreger gegen Rifampicin empfindlich sind.

Eremfat ist immer nur in Kombination mit einem oder mehreren anderen tuberkulosewirksamen Arzneimitteln anzuwenden.

Zur Kombinationsbehandlung bei Lepra und Buruli ulcus (Erreger Mycobacterium leprae bzw. M. ulzerans).

Eremfat Sirup:

Bei Vorliegen einer Allergie oder Resistenz gegen andere Antibiotika kann Rifampicin bei Infektionen mit sensiblen grampositiven und gramnegativen Erregern eingesetzt werden. Dies gilt in besonderem Maße für Infektionen mit intraphagozytär gelagerten Keimen, wie z. B. Staphylokokken, insbesondere solche, die gegen Methicillin resistent sind. Legionella, Brucella u. a. wegen der ausgezeichneten Penetration von Rifampicin in das Zellinnere der Phagozyten. Auch bei nicht-mykobakteriell bedingten Infektionen muß Rifampicin zur Vermeidung einer raschen Resistenzentwicklung mit einem weiteren Antibiotikum kombiniert werden.

Es wird in der vorbeugenden Behandlung bei Meningokokkenträgern und Kolonisation mit Haemophilus influenza (Serotyp B) eingesetzt.

5. Gegenanzeigen

Das Präparat darf bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (z. B. Gelbsucht mit verzögerter Gallenfarbstoffausscheidung, Schrumpfleber) sowie bei Überempfindlichkeit gegenüber Rifamycinen (s. auch Abschnitt 6) nicht angewendet werden.

In den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft gilt die Anwendung von RMP als kontraindiziert, um die Möglichkeit einer Beeinflussung der Organbildung auszuschließen. Deshalb sollte auch bei Behandlungsbeginn das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen bzw. während der Behandlung mit RMP das Eintreten einer Schwangerschaft vermieden werden.

In neuerer Literatur wird diese Kontraindikation allerdings relativiert, da nach extensiven Erfahrungen teratogene RMP-Effekte bei therapeutischer Dosierung nicht beobachtet wurden. Deshalb ist — wie bei allen Arzneimitteln — unter strenger Indikationsstellung zu erwägen, ob man der Patientin das wertvolle Antituberkulotikum Rifampicin nicht doch zugute kommen lassen sollte. Für eine während der RMP-Therapie festgestellte Schwangerschaft besteht jedenfalls keine Indikation zur Interruptio.

Früh- und Neugeborenen soll RMP nur unter strengster Indikationsstellung gegeben werden, da bei ihnen das Leberenzymsystem noch nicht voll ausgebildet ist und da die Nieren nicht imstande sind, diese unvollständige Leistung der Leber zu kompensieren.

Hinweis: Rifampicin tritt in die Muttermilch über. Ist eine Behandlung von Stillenden unumgänglich, soll abgestillt werden.

6. Nebenwirkungen

– Leberfunktionsstörungen (Serumaminotransferasen-Anstieg) treten in 4–20 % der Fälle auf, besonders, wenn RMP mit anderen potentiell lebertoxischen Mitteln (Isoniazid, Pyrazinamid, Protionamid, PAS) kombiniert wird. Diese Störungen bilden sich teilweise schon während der Therapie wieder zurück. Als Erklärung für solche Phänomene kann die Induktionsfähigkeit von RMP für das Cytochrom-P-450-System der Leber (s. Abschnitte 7 und 13) herangezogen werden.

Ikterus vom hepatozellular-cholestatischen Typ kann auftreten (bei RMP-Monotherapie in 1 % der Fälle, bei Kombination mit anderen Antituberkulotika bis zu 2,5 %), insbesondere aber bei vorgeschädigter Leber und bei Alkoholikern.

Zur Kontrolle der Leberfunktion werden Aminotransferasen-Bestimmungen in mindestens vierwöchigem Abstand, bei Erhöhung über 50 E auch öfter angeraten. Bei leichter Erhöhung des Serum-Bilirubingehaltes, der alkalischen Phosphatase oder der Aminotransferasen-Werte kann im allgemeinen die Therapie fortgeführt werden (s. Abschnitt 7).

– Gastrointestinale Beschwerden: wie bei anderweitiger oraler Antibiotikatherapie kann es zu subjektiv mehr oder weniger ausgeprägten Erscheinungen wie Aufstoßen, Übelkeit, Inappetenz, Magenschmerzen und Diarrhoe kommen. Letztere kann (bisher sind zwei Fälle beschrieben worden) als pseudomembranöse Kolitis verursacht durch Clostridium difficile vorkommen; in diesem Fall muß Vancomycin verabreicht werden.

Mit solchen Störungen kann insgesamt bei etwa 2 % der Fälle gerechnet werden. Sie treten weniger und milder auf bei Einnahme des Mittels nach einer Mahlzeit (z. B. Frühstück). RMP wird zwar bei Einnahme auf nüchternen Magen schneller resorbiert (s. Abschnitt 13). Doch ist die Bioverfügbarkeit auch bei der für den Magen besser verträglichen Einnahme nach dem Frühstück kaum beeinträchtigt, weshalb die Einnahme nach der Mahlzeit empfohlen werden kann.

– Allergisch-immunologische Reaktionen sind selten. Sie können besonders bei intermittierender Verabreichung hoher RMP-Dosen oder bei Wiederbehandlung nach zeitweiliger Unterbrechung vorkommen.

Es kann dabei ein ganzer Symptomenkomplex, das sog. Flu-Syndrom auftreten, nämlich grippeartige Erscheinungen (Anstieg der Körpertemperatur, Schüttelfrost), Hauterscheinungen, Bauchbeschwerden und Atemstörungen. Schwere Symptome sind thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie oder akute Nierenstörungen.

– In Einzelfällen sind Anämien unterschiedlicher Genese, Lymphozytose und Hypoprothrombinämie beobachtet worden, Eosinophilie mit fraglicher klinischer Bedeutung wurde ebenfalls vereinzelt beobachtet.

– Die enzymatische Induktion durch RMP (s. Abschnitte 7 und 13) könnte in der Leber zu schnellerem Abbau von Vitamin D_2 führen; in der Tat gibt es Einzelhinweise auf osteomalatische Störungen und Beeinträchtigungen des Calcium-Stoffwechsels unter RMP-Behandlung.

– In Einzelfällen kann der Zyklus der weiblichen Sexualhormone und dementsprechend die Regelblutung verändert werden. Deshalb ist die Kalendermethode nach Knaus-Ogino und die Temperaturmethode

zur Empfängnisverhütung bei RMP-Einnahme nicht zuverlässig, und es sollten andere Empfängnisverhütungsmethoden angewendet werden (s. auch Abschnitt 7). Auch andere Empfängnisverhütungsmethoden („Pille") sind nicht zuverlässig unter RMP-Therapie.

– Wirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem: gelegentlich Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, selten Ataxie, Verwirrtheit, vereinzelt Adynamie, Sehstörungen.

Verkehrswarnhinweis:

Rifampicin kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

– Erforderliche Maßnahmen bei den wichtigsten RMP-Nebenwirkungen:

a) Hauterscheinungen — unüblich (max. 5 %) normalerweise mild, Desensibilisierung gelegentlich notwendig.

b) Gastrointestinum — unterschiedliche Frequenz, empfohlene RMP-Gabe während oder nach einer Mahlzeit.

c) Leberfunktionsstörungen (hepatale Irritationen; evtl. Hepatitis) — bei Erhöhung der Aminotransferasenwerte über 50 E häufigere Kontrollen durchführen. Tritt ausgeprägte Hepatitis auf (mehr als 6–10fache Erhöhung der Aminotransferasenwerte) was maximal in 1 % der Fälle vorkommen kann, dann Chemotherapie-Stopp. Einnahme kann wieder fortgeführt werden, nachdem sich die Laborwerte normalisiert haben; falls es nochmals zum selben Bild kommt bzw. zu pathologischen Laborwerten, muß alternative Therapie gegeben werden.

d) Purpura — sehr selten, RMP-Gabe muß beendet und künftig ausgeschlossen werden.

e) „Flu-Syndrom" — Herabsetzung der RMP-Dosis bei intermittierender Verabreichung, falls dies nicht hilft, Übergang zur täglichen Therapie.

f) Schock — selten, RMP-Gabe muß gestoppt und künftig ausgeschlossen werden.

g) Kurzatmigkeit — selten, kann sich weiter zum Schock entwickeln; Überwachung und sonst wie f!).

h) Hämolytische Anämie — selten, sonst wie f).

i) Nierenversagen — selten, sonst wie f).

Situationen f) bis i) müssen stationär überwacht werden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Kombination von RMP mit anderen Medikamenten kann zur Verstärkung oder zur Abschwächung der Wirkung dieser Mittel führen. Der Mechanismus der Wechselwirkungen läuft vermutlich in den meisten Fällen über die Induktion des mikrosomalen Stoffwechsels in der Leber (Cytochrom P-450-System), was dazu führt, daß RMP sogar seine eigene Clearance beschleunigen kann (Herabsetzung der Halbwertzeit).

Antacida

Vielleicht niedrigere RMP-Spiegel.

Theophyllin

Bei simultaner RMP-Gabe beschleunigte Theophyllin-Clearance; Theophyllinspiegel-Monitoring ist dringend anzuraten, besonders wenn RMP abgesetzt wird.

Cyclosporin A und Corticosteroide wie z. B. Prednison, Prednisolon

Bei gleichzeitiger RMP-Anwendung signifikante Herabsetzung der immunosuppressiven Wirkung.

Beta-Rezeptorenblocker (Propranolol, Metoprolol und vielleicht auch andere)

Herabsetzung der Plasmaspiegel und der AUC bei simultaner Therapie mit RMP.

Digoxin, Digitoxin

Bei gleichzeitiger RMP-Anwendung können Digoxin-Blutspiegel stark reduziert werden, besonders bei Kranken mit hohem Anteil der totalen nicht-renalen Digoxin-Clearance.

Chinidin, Lorcainid, Tocainid, Propafenon (und vielleicht auch andere Antiarrhythmika)

Durch Reduktion von Serumspiegeln kann die antiarrhythmische Wirkung dieser Präparate bei simultaner RMP-Gabe herabgesetzt werden; cave auch den Einfluß auf die Wechselwirkung von Chinidin-Digoxin!

Verapamil, Diltiazem, Nifedipin (andere Calciumantagonisten?)

Bei Kranken unter Verapamil und RMP-Behandlung kann es zur Abschwächung der Wirkung des Calciumantagonisten kommen.

Tolbutamid, Glymidin-Natrium

Herabsetzung der Halbwertzeit durch gleichzeitige RMP-Gabe, Abschwächung der zukkersenkenden Wirkung.

Diazepam, Haloperidol

Beschleunigung des Abbaus bei gleichzeitiger RMP-Gabe.

Phenytoin, Methadon

Erhöhte Plasmaclearance, verkürzte Halbwertzeit, Vorsicht ist, nach angepaßter Dosierung, besonders bei der Unterbrechung der RMP-Therapie angebracht.

Warfarin, Acenocoumarol

Der Stoffwechsel dieser Antikoagulantia wird bei gleichzeitiger RMP-Anwendung unterschiedlich stark beschleunigt. Deswegen ist individuelle Dosisanpassung (Prothrombin-Zeit als Kriterium) notwendig.

Orale hormonale Kontrazeptiva

Die Sicherheit der Wirkung dieser Mittel ist bei gleichzeitiger RMP-Verabreichung nicht mehr gegeben. Es empfiehlt sich, nichthormonale kontrazeptive Maßnahmen (allerdings ***nicht*** die Kalendermethode nach Knaus-Ogino oder die Temperaturmethode (s. hierzu Abschnitt 6)) anzuwenden.

Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol

Bei Anwendung von Ketoconazol (Fluconazol) und RMP kommt es zu einer Blutspiegelreduktion sowohl bei Ketoconazol (ca. 70 %) als auch bei RMP (ca. 50 %). Um diesen gegenseitigen Einfluß zu verringern wird empfohlen, beide Chemotherapeutika im Zeitabstand von 12 Stunden zu verabreichen.

Chloramphenicol, Doxycyclin, Clofibrat

Herabsetzung der Serumspiegel bei gleichzeitiger RMP-Gabe.

Cimetidin

Wirkung kann vermindert sein.

Co-trimoxazol

Signifikante Erhöhung der AUC und Blutplasmaspiegel von RMP. Wahrscheinlich aufgrund kompetitiver Plasmaproteinbindung.

Dapson

Beschleunigung des Dapson-Metabolismus (kürzere Halbwertzeit) bei simultaner RMP-Verabreichung.

Vitamin D

Bei gleichzeitiger RMP-Gabe kann es zu erniedrigten Vitamin-D-Serumspiegel kommen.

Zidovudin

Herabsetzung der Plasmaspiegel und der AUC bei simultaner Therapie mit RMP.

Hinweis

Die Liste der Wechselwirkungen wird dauernd erweitert. Die aktuelle Übersicht zur Druckzeit dieser Ausgabe — Shawn M. BORCHERDING et al., Arch. Intern. Med., Vol. 152, April 1992).

Beeinflussung von Labortesten:

Rifampicin kann kompetitiv die Bromsulfophthaleinausscheidung hemmen und damit eine Leberfunktionsstörung vortäuschen. In ähnlicher Weise können die Serum-Amylase- und Serumbilirubin-Werte unter RMP-Therapie erhöht erscheinen. Der Stoffwechsel der thyreoidalen Hormone (T_3 und T_4) kann beeinträchtigt und deren Bestimmung dadurch ungenau werden. Mikrobiologische Methoden zur Bestimmung der Serumkonzentration von Folsäure und Vitamin B_{12} sind während der Behandlung mit RMP nicht anwendbar; wegen des breiten Wirkungsspektrums von RMP kann eine negative Auswirkung auf jeglichen Nachweis im Serum/Urin mittels eines mikrobiologischen Verfahrens angenommen werden.

RMP hat eine intensive bräunlich-rote Farbe. Die Körperflüssigkeiten , wie z. B. Urin, Tränen, Auswurf können deswegen besonders zu Beginn der Behandlung entsprechend verfärbt sein. Dies kann kolorimetrische Verfahren beeinträchtigen.

8. Warnhinweise

Bei Verabreichung von RMP in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann es sowohl bei der Mutter als auch beim Neugeborenen zu postnatalen Hämorrhagien kommen; die Verabreichung von Vitamin K kann angezeigt sein.

RMP tritt in die Muttermilch über. Ist eine Behandlung von Stillenden unumgänglich, soll abgestillt werden. Durch die intensive

bräunlich-rote Farbe und aufgrund der hohen Diffusionskapazität von RMP kann es zu einer dauerhaften gelborangenen Färbung von weichen Kontaktlinsen kommen.

Zur Empfängnisverhütung sind bei RMP-Therapie andere Methoden als hormonale Kontrazeptiva, die Knaus-Ogino oder die Temperaturmethode anzuwenden (s. Abschnitt 7). Bei allen Darreichungsformen des RMP ist mindestens in vierwöchigem Abstand die Leberfunktion zu überprüfen (besonders bei unterernährten Personen). Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes (auf thrombopenische oder leukopenische Befunde achten!) sind ebenfalls empfehlenswert. Sie sollten alle 4 Wochen durchgeführt werden.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Eremfat i.v. darf nicht mit 5%igem Natrium-Hydrogencarbonat oder mit der Ringer-Lösung (Acetat) + Glukose vermischt werden. In einer Glukose- oder Kochsalzlösung kann es problemlos mit einem anderen Antituberkulotikum wie Isoniazid oder Ethambutol oder PAS vermischt werden. Eremfat i.v. ist nicht kompatibel mit Cephamandol, Tetracyclin, Doxycyclin.

Bei der Kombination mit Streptomycinsulfat ist folgendes zu beachten. Eremfat i.v. (gelöst in beigefügtem Lösungsmittel) und Strepto-Fatol (gelöst in Aqua ad injektabilia) müssen getrennt aufgezogen und getrennt der Infusionslösung zugespritzt werden.

Die Kombination von 1 Flasche Strepto-Fatol mit 1 Flasche Eremfat i.v. und 500 ml 5%iger Glucose- bzw. Lactuloselösung ist bei Raumtemperatur 4 Stunden haltbar. (Siehe Abschnitt 15.)

Mischinfusionen von Strepto-Fatol und Eremfat i.v. und Isozid 0,5 N sind ***nicht*** kompatibel.

Die Mischung von Eremfat i.v. mit mehr als einem anderen Antituberkulotikum in der Infusionslösung kann nicht empfohlen werden. Eremfat i.v. soll bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungen nicht mit anderen als den oben genannten Infusionslösungen bzw. Kombinationspartnern gemischt werden.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die detailliert geschilderte Dosierung bezieht sich hauptsächlich auf die Behandlung der Tuberkulose und anderer Mykobakteriosen; die Therapie der Lepra und Vorbeugung der Hirnhautentzündung durch Meningokokken wird gesondert besprochen.

Erwachsene erhalten die durchschnittliche Tagesdosis von ca. 10 mg pro kg Körpergewicht, die Tagesdosis für Kinder beträgt durchschnittlich 10–15 mg pro kg Körpergewicht.

Die ***Minimaldosis*** für Erwachsene = 450 mg Rifampicin als Einmalgabe, das bedeutet täglich einmal
- 3 Filmtabletten Eremfat 150 oder
- 1 Filmtablette Eremfat 150 + 1 Filmtablette Eremfat 300 oder
- 1 Filmtablette Eremfat 450 oder
- 7,5 ml des Konzentrates Eremfat i.v. 600 mg werden 500 ml Trägerlösung zur Infusion zugeführt. (Das in der beigepackten Ampulle enthaltene Lösungsmittel — 10 ml Wasser für Injektionszwecke — wird in die Flasche mit Trockensubstanz eingespritzt. Sodann wird 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt. Nach völligem Verschwinden des Schaumes wird dieses Konzentrat von Eremfat i.v. in die Infusionsflüssigkeit gegeben, und zwar: Eremfat i.v. 600 mg in 500 ml Trägerlösung bzw. Eremfat i.v. 300 mg in 250 ml Trägerlösung.
- 4½ Meßlöffel gebrauchsfertiger Sirup
  Um den gebrauchsfertigen Sirup zu erhalten, füllt man die Flasche bis zur Markierung mit Trinkwasser auf und schüttelt mehrmals kräftig um eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes zu erreichen.
  Vor jeder Einnahme ist das Schütteln zu wiederholen.

Die ***Durchschnittsdosis*** für Erwachsene = 600 mg Rifampicin als Einmalgabe, das bedeutet täglich einmal
- 4 Filmtabletten Eremfat 150 oder
- 2 Filmtabletten Eremfat 300 oder
- 1 Filmtablette Eremfat 600 oder
- 10 ml des Konzentrats Eremfat i.v. 600 mg (s. oben)
- 6 Meßlöffel gebrauchsfertiger Sirup

Die Dosierung bei ***Kindern:***

Früh- und Neugeborene — s. Abschnitt 5. Bei strenger Indikation maximal 10 mg pro kg Körpergewicht einmal pro Tag (entsprechend ¼—½ Meßlöffel gebrauchsfertiger Sirup) (Dosis nicht überschreiten).

Säuglinge — 1mal täglich 15 mg pro kg Körpergewicht. Aus dem durchschnittlichen Gewicht der Kinder in diesem Alter ergibt sich somit die folgende Dosierung:
- ab etwa 2 Monaten 50 mg RMP pro Tag
- ab etwa 4 Monaten 100 mg RMP pro Tag
- ab etwa 1 Jahr 150 mg RMP pro Tag.

Kleinkinder (2. bis 5. Lebensjahr) = 15 mg pro kg Körpergewicht, dem entspricht eine tägliche Einmalgabe von
- 1 Filmtablette Eremfat 150 oder
- 1½ Meßlöffel gebrauchsfertiger Sirup.

Kinder (6. bis 10. Lebensjahr) = 10 mg pro kg Körpergewicht, dem entspricht eine tägliche Einmalgabe von
- 2 Filmtabletten Eremfat 150 oder
- 1 Filmtablette Eremfat 300 oder
- 3 Meßlöffel gebrauchsfertiger Sirup

Kinder ab dem 11. Lebensjahr = 10 mg pro kg Körpergewicht, dem entspricht eine tägliche Einmalgabe von
- 3 Filmtabletten Eremfat 150 oder
- 1 Filmtablette Eremfat 150 + 1 Filmtablette Eremfat 300 oder
- 1 Filmtablette Eremfat 450.
- die maximale Tagesdosis für Kinder beträgt 600 mg Rifampicin. Erfahrungen über die Anwendung der parenteralen Form von RMP bei Kindern liegen bisher nur in begrenztem Umfang vor. Bisher besteht kein Anlaß zu einer Annahme, daß Eremfat i.v. 300 bzw. 600 mg bei Kindern weniger verträglich wäre als die orale Form.

Behandlung der Lepra: in der Regel 450 bis 600 mg Rifampicin täglich. Behandlungssysteme mit Verwendung von 600 mg RMP einmal monatlich sind nicht allgemein akzeptiert.

Vorbeugung der Hirnhautentzündung durch Meningokokken:
- Erwachsene erhalten 600 mg Rifampicin 2mal täglich in 12stündigem Abstand während 2 Tagen.
- Kinder erhalten 10 mg Rifampicin kg/Körpergewicht 2mal täglich in 12stündigem Abstand während 2 Tagen, wobei die Erwachsenendosis nicht überschritten werden soll.
- Säuglinge erhalten 5 mg Rifampicin kg/Körpergewicht 2mal täglich in 12stündigem Abstand während 2 Tagen. Die Prophylaxe muß so früh wie möglich beginnen.

Dosierung bei anderen Krankheiten verursacht durch andere Erreger als Mykobakterien: die Anwendung von RMP bei anderen Erkrankungen als bei Mykobakteriosen ist umstritten: besonders wird befürchtet, daß es zur Selektion resistenter Stämme (auch von Tuberkuloseerregern bei unbekannten Tuberkulosen) kommen könnte. In ernsten Fällen (bei polyresistenten Keimen) kann allerdings RMP auch gegen unspezifische Erreger eingesetzt werden. Die durchschnittliche Dosierung bei akuten Infekten wäre 900 bis 1200 mg täglich, üblicherweise verabreicht in zwei Fraktionen. Bei diesen Indikationen sollte für Früh- und Neugeborene die RMP-Dosis 15–20 mg pro kg Körpergewicht nicht übersteigen und in zwei getrennten Gaben verabreicht werden. Kinder erhalten täglich 20–30 mg RMP pro kg Körpergewicht in zwei getrennten Gaben. Mit parenteraler RMP-Therapie liegen insbesondere bei Kindern nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, weshalb die Anwendung strengster Indikationsstellung vorbehalten sein sollte.

Sowohl bei Tuberkulose (und anderen Mykobakteriosen) als auch bei anderen Erkrankungen sollte Eremfat ***immer*** nur in Kombination mit anderen Chemotherapeutika verabreicht werden, um die Resistenzentstehung bei den Erregern zu vermeiden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (einschl. Dialysepatienten) kann RMP in der durchschnittlichen Dosierung verabreicht werden unter der Voraussetzung, daß die Leber funktionstüchtig ist.

Sollte die RMP-Therapie nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen werden, so ist einschleichend zu dosieren (z. B.
150 mg = 1 Filmtablette Eremfat 150
300 mg = 2 Filmtabletten Eremfat 150
450 mg = 3 Filmtabletten Eremfat 150
jeweils an einem Tag, bis zur beabsichtigten Volldosis. Aus diesem Grunde ist die ***tägliche*** RMP-Therapie der ***intermittierenden*** vorzuziehen; die tägliche Behandlung wird in der Regel besser vertragen als die intermittierende (s. Abschnitt 6 allergisch-immunologische Nebenwirkungen).

Um eine optimale Resorption bei den oralen Formen zu gewähren, wird empfohlen, Eremfat auf nüchternen Magen, d. h., am besten mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück bzw. der Mahlzeit einzunehmen. Bei eventueller Magenunverträglichkeit kann Eremfat auch nach der Mahlzeit eingenommen werden, ohne daß dadurch eine Beein-

trächtigung der therapeutischen Wirkung zu erwarten ist.

Die Dauer der RMP-Anwendung bei Mykobakteriosen einschließlich Tuberkulose ist im Einzelfall vom Arzt festzulegen in Abhängigkeit von der Schwere des Falles und der Empfindlichkeit des jeweiligen Erregerstammes. Sie reicht von 6 Monaten bis zu 24 Monaten; letzteres vor allem bei Infektionen mit sog. atypischen Mykobakterien.

11. Art und Dauer der Anwendung

entfällt

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bisher sind in der Literatur neun Fälle beschrieben worden mit einer z. T. erheblichen RMP-Überdosis, meist in suizidaler Absicht; vier davon nahmen ein letales Ende. Die Dosis von RMP muß nicht unbedingt entscheidend sein: ein 14jähriges Mädchen nahm 12 g und überlebte, ein 28jähriger Mann nahm 13 g und starb.

Nach einer RMP-Überdosis kommt es zu einer orange-roten Verfärbung der Haut, mukoser Membranen, Harn, Stuhl, Schweiß und Tränen („red man syndrome"); im Gegensatz zum Ikterus kommt es erst später zur Verfärbung der Sclera. Unter den Symptomen findet man Nausea, Erbrechen, Juckreiz, Bauchschmerzen, angioneurotisches Ödem, die Leberlaborwerte (Aminotransferasen, alkalische Phosphatase und Bilirubin im Serum) sind meistens nicht übermäßig erhöht.

Die Behandlung solcher Zustände besteht hauptsächlich in Unterstützungsmaßnahmen: die bisher berichteten Todesfälle waren Alkoholiker und/oder es gab biochemischen Nachweis von Alkoholeinnahme zur Zeit der RMP-Überdosis. Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle kann versucht werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Rifampicin hat ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum, wobei von klinischem Interesse vor allem der Wirkungsgrad gegenüber Mykobakterien ist und zwar sowohl gegen ***M. tuberculosis*** als auch gegen die sog. atypischen Mykobakterien und ***M. leprae.*** RMP wirkt ferner gegen eine Reihe gram-positiver (z. B. Staphylokokken) und weniger gegen die gram-negativen Erreger. Die MHK von gram-positiven Kokken und Stäbchen sowie bei Gonokokken liegt im Bereich von 0,02 mg/L (resistente Ausnahme: Enterokokken), für gram-negative Stäbchen bei 1 bis mehr als 10 mg/L. Gut empfindlich sind einige Chlamydien, weniger die Erreger der Psittacose. Hohe RMP-Konzentrationen hemmen sogar die Vermehrung mehrerer Virusarten.

RMP wirkt durch die Komplexbildung mit der Ribonukleinsäure (RNS)-Polymerase hemmend auf die RNS-Synthese und blokkiert damit die Proteinsynthese, wodurch der Zelltod eintritt. Die RNS-Polymerase menschlicher Zellen wird lediglich durch 100–10 000fach höhere RMP-Konzentration gehemmt als das bakterielle Enzymsystem.

RMP ist chemisch unterschiedlich von allen anderen Chemotherapeutika (mit Ausnahme anderer Ansamycine), so daß es keine Kreuzresistenz zu anderen Wirkstoffen gibt.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute RMP-Toxizität für Tiere ist gering; die oralen LD_{50}-Werte sind z. B. 858 mg/kg KG für die Maus und 1668 mg/kg KG für die Ratte. Die niedrigsten LD_{50}-Werte chronischer Toxizität (50 mg/kg KG täglich für 6 Monate) sind bei Hunden gefunden worden, da diese Tiere — im Vergleich zu anderen — eine etwa dreifache HWZ von RMP aufweisen; die chronische Toxizität äußert sich meistens als Leberfunktionsstörungen.

13.3 Pharmakokinetik und
13.4 Bioverfügbarkeit

RMP wird nach oraler Applikation schnell resorbiert.
Blutspiegelspitzenwerte werden schon innerhalb von 2 Std. erreicht. Nüchtern eingenommen wird RMP schneller resorbiert; da aber die minimalen Hemmkonzentrationen von RMP gegenüber M. tuberculosis auch bei postprandialer Einnahme gewährleistet sind, ist es nicht notwendig, RMP auf nüchternen Magen einzunehmen. Durch Zeit/Konzentrations-Kurven begrenzte Flächen sind nach simultaner oraler und i.v. RMP-Verabreichung fast identisch, was als Beweis für eine praktisch vollständige Resorption nach oraler Gabe angenommen wird.

Die Serumeiweißbindung beträgt 75–90 %. Aufgrund seiner guten Lipidlöslichkeit ist RMP beim physiologischen pH-Blutwert nur zu etwa 25 % negativ ionisiert, womit die schnelle Verteilung in andere Körperflüssigkeiten und Gewebe begründet ist. In den einzelnen Organen finden sich teilweise Konzentrationen in Leber, Galle, Gallenblase und Lunge, die über den Werten im Blut liegen. RMP passiert die Blut-Liquor-Schranke. Bei normalen Meningen wurden im Liquor 4–6 Std. nach RMP-Verabreichung (600 mg oral) Konzentrationen zwischen 0–0,8 mg/L (bzw. bei Kindern noch mehr) gefunden. Bei Tb-Meningitis können die RMP-Konzentrationen im Liquor nach 600 mg oral 1,3 mg/l überschreiten, nach i.v. Gabe von 600 mg können sie über 2,8 mg/l erreichen. RMP tritt auch in den Fetalkreislauf über; nach Mehrfachapplikation von 300 mg RMP alle 8–12 Std. ***ante partum*** verhält sich die RMP-Konzentration im mütterlichen Blut zu der im kindlichen wie etwa 3 : 1. Aufgrund einer verzögerten Elimination können in der Amnionflüssigkeit höhere RMP-Konzentrationen als im mütterlichen Blut bestehen — eine entsprechend vorsichtige Medikation ist daher bei Graviden einzuhalten. RMP tritt in die Muttermilch über.

Durch Biotransformation entsteht der Hauptmetabolit des RMP 25-O-Desazetyl-RMP und noch mindestens 3 andere Stoffwechselprodukte: das Desazetyl-RMP ist gegen die Mykobakterien voll wirksam.

Die biologische Halbwertzeit (HWZ) vom RMP verkürzt sich aufgrund einer Enzyminduktion (s. Abschnitte 6., 7. und 13.) unter Mehrfachapplikation: nach einmaliger Gabe von 600 mg RMP bei gesunden Probanden gibt es eine HWZ von 4,1 (1,5–9,2) Std. nach mehrmaliger Gabe (1 Monat und mehr) 1,8 (1,7–2,0) Std. Die HWZ ist bei Personen mit Leberschäden länger.

Das Verhalten der RMP-Konzentration im Serum sowie die HWZ sind bei Niereninsuffizienz — auch unter Einschaltung von Dialyse — weitgehend den Verhältnissen bei normaler Nierenfunktion gleichzusetzen. Unter der Voraussetzung normaler Leberfunktion ist RMP bei Niereninsuffizienz in unverminderter Dosis einsetzbar. RMP ist durch Peritonealdialyse (CAPD) dialysierbar. Bei Hämodialyse ist der Eliminationseffekt in den ersten 4 Std. etwas verzögert, um danach zum Normalwert aufzuholen. Zum Verhalten bei forcierter Diurese gibt es keine Angaben. Weil RMP in der Leber metabolisiert und zu ⅔ mit der Galle ausgeschieden wird, ist die HWZ bei eingeschränkter Leberfunktion verlängert und deshalb überwachte Dosiseinstellung notwendig.

14. Sonstige Hinweise

Schwangerschaft

RMP bewirkt bei Ratten und Mäusen in sehr hohen Dosen mit über 150 mg kg/KG oral verabreicht embryotoxische und teratogene Störungen. Andererseits ergibt sich aus klinischen Berichten über ausgetragene Schwangerschaften unter RMP-Behandlung bisher kein Hinweis über teratogene Wirkung des RMP bei Einhaltung therapeutischer Dosen. Trotzdem ist während der ersten drei Schwangerschaftsmonate die RMP-Therapie kontraindiziert (s. Abschnitt 5).

Diabetiker

5 ml gebrauchsfertiger Sirup (= 1 Meßlöffel Eremfat Sirup) enthalten 2,18 g Saccharose, entsprechend 0,18 BE.

15. Dauer der Haltbarkeit

Eremfat Filmtabletten sind bei Raumtemperatur 4 Jahre haltbar.
Anbrüche des unter aseptischen Bedingungen im beiliegenden Lösungsmittel gelösten Eremfat i.v. 300 mg oder 600 mg sind 24 Std. bei Kühlschranktemperatur haltbar.
In der fertigen Infusionslösung ist Eremfat i.v. 300 mg oder 600 mg bei Raumtemperatur 4 Std. haltbar. Daher muß die fertige Infusionslösung sofort zur i.v. Dauertropfinfusion verwendet werden.

Eremfat i.v. 300 mg/600 mg ist als Trockensubstanz 2 Jahre haltbar.

Eremfat Sirup, in der trockenen Form, ist bei Raumtemperatur 3 Jahre haltbar.

Nach Auffüllen des Trockensirups mit Trinkwasser sollte der fertig zubereitete Sirup nicht länger als 10 Tage aufbewahrt werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Eremfat, besonders Eremfat i.v. 300 mg oder 600 mg sollte nicht über 25 °C aufbewahrt werden und müssen vor Licht geschützt werden.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Eremfat 150

50 Filmtabletten N 2
100 Filmtabletten N 3

Eremfat 300

50 Filmtabletten N 2
100 Filmtabletten N 3

Eremfat 450

30 Filmtabletten N 2
100 Filmtabletten N 3

Eremfat 600

30 Filmtabletten N 2
100 Filmtabletten N 3

Eremfat i.v. 300 mg N 1

1 Injektionsflasche + 1 Lösungsmittelampulle mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

Eremfat i.v. 600 mg N 1

1 Injektionsflasche + 1 Lösungsmittelampulle mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke

Eremfat Sirup N 1

1 Flasche mit 28,2 g Granulat zum Herstellen von 60 ml gebrauchsfertigem Sirup.

18. Stand der Information

August 1997

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

FATOL Arzneimittel GmbH
Robert-Koch-Straße
66578 Schiffweiler

Postfach 12 60
66573 Schiffweiler
Telefon: (0 68 21) 96 05-0
Telefax: (0 68 21) 96 05 30

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

Fachinfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf