

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg, Filmtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE BESCHREIBUNG**2.1 Allgemeine Beschreibung**

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg ist eine rot-braune, beidseitig gewölbte Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe: Isoniazid und Rifampicin

1 Filmtablette ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg enthält 100 mg Isoniazid (INH) und 150 mg Rifampicin (RMP).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung aller Formen der Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Rifampicin und Isoniazid.

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene:**

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene oral 1-mal täglich 3 Filmtabletten ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg, entsprechend 450 mg Rifampicin bzw. 300 mg Isoniazid.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre:

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg ist aufgrund der Wirkstoffstärken der Kombinationspartner für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR >15 ml/min) kann ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosis und unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden. Selbst bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von <15 ml/min wird die empfohlene Normaldosis von 300 mg Isoniazid pro Tag und 600 mg Rifampicin pro Tag, die gleichzeitig auch den Tageshöchst Dosen entsprechen, in der Regel gut toleriert. Bei niereninsuffizienten Langsamacetylierern kann es zu einer verlängerten Plasmahalbwertszeit von Isoniazid kommen, da sowohl die renale Ausscheidung, als auch der Abbau in der

Leber verzögert sind. Eine Überwachung der Isoniazid-Serumspiegel ist daher zu empfehlen. Die Talspiegel sollten 24 Std. nach der letzten Applikation, also vor der nächsten Dosis, unter 1 mg/l liegen.

Da Isoniazid durch Hämodialyse (73 % innerhalb von 5 Stunden) und durch Peritonealdialyse entfernt werden kann, sollte Dialysepatienten die Gesamtdosis Isoniazid und damit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg erst nach Ende der Dialyse gegeben werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei hepatischen Vorerkrankungen, wie einer überstandenen akuten Hepatitis, positiver Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder ein Alkoholabusus, kann ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg in normaler Dosierung angewendet werden. Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko von Leberschäden, daher sind wöchentliche bis mehrfach wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten nötig. Es sollte abgewogen werden, ob eine einschleichende Dosierung mit den Monoarzneimitteln, Rifampicin und Isoniazid, nötig ist (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung nach Therapieunterbrechung“).

Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung nach vergessener Einnahme:

Wird versehentlich eine Tagesdosis von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg vergessen, so soll bei der nächsten Einnahme keinesfalls die doppelte Dosis eingenommen werden. Bei nicht regelmäßiger Einnahme von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg besteht ein erhöhtes Risiko immunpathologischer Nebenwirkungen aufgrund der Rifampicin-Komponente (siehe Abschnitt 4.8).

Dosierung nach Therapieunterbrechung:

Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer längeren Unterbrechung müssen Rifampicin und Isoniazid als Monoarzneimittel einschleichend dosiert werden. Die Gabe des ersten Medikamentes sollte dabei jeweils für 3–7 Tage bis zur Erweiterung der Therapie um die zweite bzw. dritte Substanz erfolgen.

INH: 50 mg/d – Steigerung der Dosis auf 300 mg/d in 3–7 Tagen;

RMP: 75 mg/d – Steigerung der Dosis auf 450–600 mg/d in 3–7 Tagen.

Art der Anwendung

Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, soll ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg auf nüchternen Magen, d. h. am besten mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück eingenommen werden. Bei starken gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen und Übelkeit kann ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden. ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg soll in beiden Fällen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der allgemeinen Standardtherapie der Tuberkulose werden Rifampicin und Isoniazid in der 8-wöchigen Initialphase mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antiinfektiva kombiniert, in der sich anschließenden 4-monatigen Stabilisierungsphase

werden Isoniazid und Rifampicin ohne zusätzliche Kombinationspartner verabreicht. ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg wird im Rahmen der Standardtherapie der Tuberkulose über die gesamte Dauer von 6 Monaten gegeben.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Isoniazid und/oder Rifampicin bzw. Rifamycine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg
- Schwere Leberfunktionsstörungen wie Verschlussikterus, akute Hepatitis, Leberzirrhose (Child Pugh C)
- Vorausgegangene medikamenteninduzierte Hepatitis durch Isoniazid und/oder Rifampicin
- Polyneuropathien
- Störungen der Hämostase oder Hämatopoese
- Gleichzeitige Therapie mit den Proteaseinhibitoren Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Tipranavir und Saquinavir – allein oder in Kombination mit Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Therapie mit den nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern Delavirdin, Nevirapin und Etravirin (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Therapie mit dem potenziell leberschädigenden Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum Voriconazol (siehe Abschnitt 4.5)
- ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg darf aufgrund der Wirkstoffstärken der Kombinationspartner in diesem Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre verabreicht werden. Hier sollte in Abhängigkeit vom Alter und Körpergewicht eine freie Kombination beider Wirkstoffe angewendet werden.
- ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg darf nicht in der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungNierenfunktionsstörungen:

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <90 ml/min) kann ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosis und unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion (z. B. Serumkreatinin-Bestimmung) kann vor allem bei längerfristiger Anwendung von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg (aufgrund der Rifampicin-Komponente) erforderlich sein, da vom Auftreten eines akuten Nierenversagens, einer interstitiellen Nephritis sowie von Tubulusnekrosen während einer Monotherapie mit Rifampicin berichtet wurde. Ein sofortiger und endgültiger Therapieabbruch von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg ist in solchen Fällen erforderlich. Im Allgemeinen kommt es nach Absetzen der Therapie zu einer Normalisierung der Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörungen:

Unter der Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg kann es aufgrund der lebertoxischen Potenziale von Rifampicin



und Isoniazid zu Leberfunktionsstörungen kommen.

Generell muss bei der Kombinationstherapie der Tuberkulose, unabhängig davon ob es sich um eine fixe Kombination von Wirkstoffen handelt, wie bei ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg, oder wenn mehrere Einzelsubstanzen miteinander kombiniert werden, die additive hepatotoxische Wirkung der eingesetzten Kombinationspartner beachtet werden. Klinische Konsequenzen, wie mögliche Therapieabbrüche oder Therapieanpassungen müssen im Einzelfall entsprechend eingeschätzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn immer möglich, sollte die Anwendung von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg bei Patienten mit bestehenden Leberfunktionsstörungen wegen der möglichen Lebertoxizität vermieden werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sollten Patienten keinen Alkohol zu sich nehmen.

Folgende Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko für Leberschädigungen (wie z. B. Hepatitis):

- Ältere und unterernährte Patienten
- Patienten, die täglich Alkohol konsumieren
- Patienten mit vorbestehenden bzw. chronischen Leberschäden

Des Weiteren sollten folgende Patienten genauestens überwacht werden:

- Patienten, die gleichzeitig andere leber- bzw. pankreasschädigende Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Nierenschäden
- Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen
- Diabetiker

Die Patienten sollten genau über das Auftreten früher Zeichen von Lebertoxizität oder Pankreastoxizität (Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen) oder anderer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) informiert werden. Zusätzlich sollten Patienten angewiesen werden, sich beim Auftreten jeglicher Anzeichen von Nebenwirkungen unverzüglich an den Arzt zu wenden. Bei Hinweisen auf Leberschädigungen (z. B. Hepatitis) ist ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sofort abzusetzen. Ist eine weitere Behandlung mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg erforderlich, darf diese erst nach dem vollständigen Abklingen der Symptomatik und Normalisierung der Parameter erneut begonnen werden. In diesem Fall müssen Rifampicin und Isoniazid zunächst als Monarzneimittel einschleichend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Wiederauftreten von Anzeichen einer Leberschädigung muss die Anwendung von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg unverzüglich und endgültig beendet werden.

Während der Behandlung mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sollten regelmäßige Leberenzym (einschließlich Cholestaseparameter)- und Bilirubinkontrollen durchgeführt werden, um eine Schädigung der Leber frühzeitig zu erkennen.

Ein Anstieg der Leberblutwerte während der Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg ist möglich. Verbleiben die Transaminasewerte < 100 U/l, kann es trotz Fortsetzung der Therapie zu einer Normalisierung der Werte kommen. Bei Zunahme der Transaminasen über 100 U/l, einem Anstieg der Bilirubinkonzentration und entsprechender klinischer Symptomatik ist ein sofortiges Absetzen von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg geboten, da tödliche Leberdystrophien unter Rifampicin-Monotherapie und schwere Hepatitiden mit beschriebenen Todesfällen unter Isoniazid beobachtet wurden.

Interaktion von Isoniazid und Rifampicin mit anderen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.5):

Einfluss von Isoniazid auf körpereigene Stoffe:

Vitamin B₆

Isoniazid greift in den körpereigenen Vitamin B₆-Stoffwechsel ein. Bevorzugt bei den Patienten, bei denen ein Vitamin B₆-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazid-Neuritis besteht, sollte Pyridoxin zusätzlich zur Prophylaxe und zur Therapie eines Vitamin B₆- Mangels verabreicht werden.

Einfluss von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg auf das Cytochrom-P450-System (siehe Abschnitt 4.5):

Durch die CYP450-induzierenden Eigenschaften von Rifampicin sowie die CYP450-inhibierenden Eigenschaften von Isoniazid kann die Anwendung von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg den Metabolismus zahlreicher Arzneimittel und endogener Substrate, wie adrenale Hormone und Schilddrüsenhormone, beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Beginn, aber auch bei Beendigung einer ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg-Therapie kann es daher notwendig werden, die Dosis gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, vor allem solcher mit enger therapeutischer Breite, anzupassen – abhängig vom Einfluss des Rifampicins oder des Isoniazids auf deren Metabolismus.

Paracetamol

Im Falle einer gleichzeitigen Verabreichung von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg und Paracetamol kann es zu einer Leberschädigung durch üblicherweise unschädliche Dosen von Paracetamol kommen. Dies beruht sowohl auf dem Einfluss von Isoniazid als auch auf dem Einfluss von Rifampicin (siehe Abschnitt 4.5). Die Verabreichung von Paracetamol unter ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sollte daher nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung und unter besonderer Vorsicht erfolgen.

Kontrazeption

Aufgrund der Wechselwirkung zwischen der Rifampicin-Komponente von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg und Östrogenen/Gestagenen ist die empfängnisverhütende Wirkung hormoneller Kontrazeptiva gestört. Unter der Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg müssen daher andere, nicht hormonelle kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden, um eine ausreichende Empfängnisverhütung sicherzustellen.

Vitamin D

Bei einer längeren Behandlung mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg kann es aufgrund des Rifampicins und des Isoniazids zu einer Reduktion der Vitamin D-Serumspiegel kommen. Für Rifampicin sind Effekte nach einem Jahr Therapie beobachtet worden. Eine prophylaktische Vitamin D-Gabe in üblicher Dosierung sollte in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang sind entsprechende Kontrollen erforderlich (z. B. Serum-Calciumspiegel, Serum-Phosphat Spiegel, Überwachung der Nierenfunktion).

Schwangerschaft:

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

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sollte somit in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die Behandlung ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Für die Rifampicin-Komponente des ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sind folgende Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt:

Leichte 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.

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen:

Beim Auftreten schwerwiegender Unverträglichkeitsreaktionen wie Thrombozytopenie, die sich eventuell auch als Nasenbluten äußern kann, Purpura, hämolytischer Anämie, Dyspnoe, asthmaartigen Anfällen, Schock und Nierenversagen ist ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sofort und endgültig abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8), und die erforderlichen Notfallmaßnahmen sind einzuleiten. Zerebrale Blutungen und Todesfälle wurden in Fällen berichtet, in denen eine Rifampicin-Behandlung nach Auftreten einer Purpura fortgeführt oder wieder aufgenommen wurde.

Bei Wiederaufnahme einer Rifampicin-Behandlung nach kurzer oder längerer Unterbrechung 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 bei nicht regelmäßiger Rifampicin-Einnahme beobachtet und tritt umso häufiger auf, je höher die einzelnen Dosen und je länger das dazwischenliegende Intervall waren.



Es tritt meist 3–6 Monate nach Beginn einer unregelmäßigen Therapie auf und äußert sich in Symptomen wie Kopfschmerzen und allgemeinem Schwächegefühl, Fieber, Schüttelfrost, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen. Die Symptome treten 1–2 Stunden nach der Einnahme auf und dauern bis zu 8 Stunden, in Einzelfällen darüber hinaus, an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Es kann in fast allen Fällen durch die regelmäßige Rifampicin-Gabe zum Verschwinden gebracht werden.

Aus diesen Gründen muss bei Wiederaufnahme einer Rifampicin-beihaltenden Therapie nach Unterbrechung und bei Wiederholung der Therapie einschleichend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2). In diesen Fällen sollte auf die Monopräparate mit den Wirkstoffen Rifampicin und Isoniazid zurückgegriffen werden.

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 Porphyrie:

Rifampicin besitzt eine porphyrinogene Wirkung. Die Anwendung bei Genträgern einer akuten, intermittierenden Porphyrie (AIP), einer Porphyria variegata (PV), einer hereditären Koproporphyrinurie (HKP) bedarf besonderer Vorsichtsmaßnahmen. Die Reaktionen betroffener Patienten fallen sehr individuell aus und sind offensichtlich abhängig von der individuellen Zugehörigkeit zu einer der Risikogruppen und von dem Grad der Aktivierung in unterschiedlichen Phasen des hepatischen Porphyrieprozesses. Die Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel sollte durch Untersuchungen auf Porphyrinvorläufer und Porphyrine im Urin regelmäßig kontrolliert werden. Deshalb wird empfohlen, während der Behandlung mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg den Rat eines Porphyrie-Experten einzuholen.

Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt:

Während bzw. nach Abschluss der Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg kann aufgrund der Rifampicin-Komponente eine möglicherweise lebensbedrohliche Antibiotika-assoziierte Kolitis bzw. pseudomembranöse Enterokolitis auftreten. In diesem Fall muss die Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg beendet werden und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Wirkung auf Körperflüssigkeiten:

Rifampicin hat eine intensiv bräunlich-rote Eigenfarbe, wodurch es nach Einnahme des Arzneimittels ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg zu einer Verfärbung von Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß, Tränenflüssigkeit und der Ausscheidungsprodukte Urin und Stuhl kommt. Hierdurch kann es z. B. zu einer dauerhaften gelb-orangen Verfärbung von weichen Kontaktlinsen und auch zur Verfärbung von Kleidung kommen.

Kontrolle des Blutbildes:

Regelmäßige Blutbildkontrollen müssen ebenfalls durchgeführt werden, da unter

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg-Therapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Blut und Blutbestandteile auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Laborchemische Untersuchungen und Diagnostik:

Die Anwendung von Rifampicin und somit von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg kann Auswirkungen auf labortechnische und diagnostische Untersuchungen haben, welche berücksichtigt werden müssen:

- Mikrobiologische Bestimmungen von Vitamin B₁₂ und Folsäure sind nicht verwertbar.
- Rifampicin kann kompetitiv die Bromsulphthaleinausscheidung hemmen und damit eine Leberfunktionsstörung vortäuschen. Der Bromsulphthalein-Test zur Prüfung der exkretorischen Leberfunktion kann daher während der Therapie mit Rifampicin nicht angewandt werden.
- Rifampicin verursacht falsch-positive Ergebnisse im Immunoassay zur Bestimmung von Opiaten im Urin.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination von Isoniazid und Rifampicin mit bestimmten Medikamenten kann zur gegenseitigen Verstärkung oder Abschwächung der Wirksamkeit führen.

Hierbei werden unterschiedliche Ursachen diskutiert:

- Rifampicin induziert das Cytochrom-P450-System der Leber. Die vermehrte Bildung des Isoenzymkomplexes CYP-3A4 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), wodurch der Abbau von bestimmten Arzneimitteln beschleunigt wird.
- Rifampicin erhöht die UDP-Glucuronosyl-Transferase 1 A, welche die Glucuronidierung einer Reihe von Substanzen in der Niere katalysiert.
- Rifampicin beeinflusst wahrscheinlich den zellulären Transport von Wirkstoffen, vermittelt durch eine Wirkung auf das Transportprotein p-Glykoprotein.
- Isoniazid inhibiert die Isoformen CYP-2C19, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 und CYP3A des Cytochrom-P450-Systems der Leber, wodurch es zu Verzögerungen im Abbau von bestimmten Arzneimitteln kommen kann.

Im Allgemeinen wird vermutet, dass die enzyminduzierenden Eigenschaften des Rifampicins auf Isoformen des Cytochrom-P450-Systems in der kombinierten Gabe mit Isoniazid, dessen enzym-inhibierende Eigenschaften ausgleichen bzw. überwiegen.

Rifampicin und Isoniazid selbst können bei gleichzeitiger Gabe bestimmter anderer Wirkstoffe in ihrem Metabolismus beeinflusst werden, so dass es zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Bioverfügbarkeit 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 Anwendung von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg 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 von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg (Isoniazid/Rifampicin) mit ihren Wechselwirkungsmechanismen tabellarisch aufgeführt.

In **Spalte 1** werden Wirkstoffgruppen und/oder dazugehörige Wirkstoffe/Arzneimittel aufgeführt. Die Unterstreichungen kennzeichnen den beeinflussten Wirkstoff. 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 beeinflusst wird.

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

▲: Steigt

▼: Sinkt

AUC: Fläche unter der Kurve

C_{max}: Maximale Wirkstoffkonzentration im Blut

t_{max}: Zeit zwischen der Applikation und dem Erreichen von C_{max}

t_{1/2}: Halbwertszeit

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Bei gleichzeitiger **Alkoholaufnahme** ist unter einer Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg mit einer verminderten Alkoholtoleranz, mit gehäuftem Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen der Isoniazid-Komponente und mit einer additiven Hepatotoxizität zu rechnen. Bei Patienten mit Alkoholabusus ist aufgrund einer potenziellen Vorschädigung der Leber eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Nahrungsaufnahme, insbesondere nach Aufnahme von Kohlenhydraten, ist die Resorption von Isoniazid beeinträchtigt. Auch können die in einigen Speisen (z. B. Thunfisch, Käse) und Getränken (z. B. Rotwein) enthaltenen Monoamine zu Unverträglichkeiten führen, da Isoniazid die Histaminase hemmt. Deshalb ist auf die Einhaltung der Nüchterneinnahme zu achten. Die genannten Nahrungsmittel sollten während



Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
ACE-Hemmer		
Enalapril/Rifampicin Spirapril/Rifampicin	Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Enalapril und Spirapril ▼	Überwachung des Blutdrucks, ggf. Dosisanpassung von Enalapril und Spirapril
Adsorbentien		
Aktivkohle/Rifampicin	Resorption von Rifampicin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Rifampicin möglich
Alpha-1-Antagonisten		
Alfuzosin/Isoniazid	Plasmalevel von Alfuzosin ▲	Überwachung der Hämodynamik bei Therapiebeginn
Bunazosin/Rifampicin	Plasmakonzentration und AUC von Bunazosin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Bunazosin wahrscheinlich
Alkoholdehydrogenasehemmer		
Disulfiram/Isoniazid	Erhöhte Aktivität von Dopamin durch Inhibierung des Metabolismus von Dopamin durch Isoniazid und Disulfiram	Überwachung notwendig, neurologische Veränderungen (wie Benommenheit, Ataxie, Stimmungsschwankungen oder Verhaltensänderungen) können auftreten, Therapie sollte dann abgebrochen oder Dosis von Disulfiram reduziert werden
Analgetika		
Acetylsalicylsäure/Isoniazid	Wirkung von Isoniazid kann verringert sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Diclofenac/Rifampicin	AUC und C _{max} von Diclofenac ▼	Wirkungsverlust von Diclofenac möglich, Überwachung wird empfohlen
Opiode (wie z. B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)/Isoniazid/Rifampicin	Metabolismus der Opiode wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt, Bioverfügbarkeit von Rifampicin kann verringert sein	Zeitlich versetzte Einnahme wird empfohlen, enge Überwachung, Dosiserhöhung der Opiode u. U. notwendig
Paracetamol/Isoniazid/Rifampicin	Rifampicin kann den Abbau von Paracetamol beschleunigen, sowohl Rifampicin als auch Isoniazid erhöhen die Hepatotoxizität	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung
Anästhetika		
Alfentanil/Rifampicin	Elimination von Alfentanil ist beschleunigt (ca. 3-fach)	Wirkungsverlust von Alfentanil möglich, ggf. Dosisanpassung von Alfentanil notwendig
Isofluran/Isoniazid Enfluran/Isoniazid	Der Isoniazid Metabolit Hydrazin führt zu einer verstärkten Defluorierung von Isofluran und Enfluran, so dass nephrotoxische Konzentrationen an anorganischem Fluor auftreten können (besonders bei Schnellacetylierern)	Nephrotoxizität ▲, Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Schnellacetylierern nach operativem Eingriff
Ropivacain/Rifampicin	Elimination von Ropivacain durch Aktivierung der CYP-Enzyme beschleunigt, t _{1/2} und AUC von Ropivacain ▼	Geringer Einfluss auf die Qualität und Dauer der Lokalanästhesie, da die Aktivierung der CYP-Enzyme durch Rifampicin erst auftritt, wenn Ropivacain in den Blutkreislauf eintritt
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten		
Losartan/Rifampicin	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
Anthelmintika		
Praziquantel/Rifampicin	Plasmakonzentration von Praziquantel ▼	Kontrolle der Praziquantelspiegel empfohlen
Antiarrhythmika		
Amiodaron/Rifampicin Chinidin/Rifampicin Disopyramid/Rifampicin Lorainid/Rifampicin Propafenon/Rifampicin Tocainid/Rifampicin	Plasmakonzentration von Antiarrhythmika kann durch Rifampicin verringert sein	Herzrhythmuskontrolle angezeigt; ggf. Dosisanpassung der Antiarrhythmika notwendig
Digitoxin/Rifampicin Digoxin/Rifampicin	Plasmakonzentration von Digitoxin und Digoxin kann durch Rifampicin verringert sein	Engmaschige kardiale Kontrolle und Serumspiegelbestimmung der Herzglykoside, ggf. Dosisanpassungen von Digitoxin und Digoxin notwendig
Antiasthmatika		
Theophyllin/Rifampicin/Isoniazid	Metabolismus von Theophyllin wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Serumspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere nach Absetzen von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg, ggf. Dosisanpassung von Theophyllin

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antibiotika		
Pyrazinamid/Isoniazid/Rifampicin	Gesteigerte Hepatotoxizität von Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid	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/Rifampicin	Plasmakonzentration von Clarithromycin ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Clarithromycin möglich
Chloramphenicol/Rifampicin Doxycyclin/Rifampicin	Plasmakonzentration von Doxycyclin und Chloramphenicol ▼	Wirkungsverlust von Doxycyclin und Chloramphenicol, Dosiserhöhung von Doxycyclin und Chloramphenicol notwendig
Ciprofloxacin/Rifampicin Moxifloxacin/Rifampicin	Elimination von Moxifloxacin und Ciprofloxacin beschleunigt	Keine Dosisanpassung notwendig
Dapson/Rifampicin	Elimination von Dapson beschleunigt	Wirkungsverlust von Dapson möglich, ggf. Dosiserhöhung von Dapson
Linezolid/Rifampicin	AUC und C _{max} von Linezolid durch Rifampicin herabgesetzt	Wirkungsverlust von Linezolid möglich
Metronidazol/Rifampicin	Elimination von Metronidazol beschleunigt, AUC ▼	Wirkungsverlust von Metronidazol möglich, ggf. Dosisanpassung von Metronidazol
Telithromycin/Rifampicin	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 ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg-Therapie erfolgen
Anticholinergika		
Atropin/Isoniazid	Toxizität von Atropin wird verstärkt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Darifenacin/Rifampicin/Isoniazid	Abbau von Darifenacin wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Wirkungsverlust von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig
Antidepressiva		
Amitriptylin/Rifampicin Nortriptylin/Rifampicin	Plasmakonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin ▼	Wirkungsverlust vom Amitriptylin und Nortriptylin möglich; Dosisanpassung von Amitriptylin und Nortriptylin möglicherweise notwendig
Citalopram/Rifampicin/Isoniazid	Abbau von Citalopram wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Verschlechterung der Kontrolle der neurologischen Grunderkrankung möglich, kardiale Toxizität ▲ , Dosisanpassung von Citalopram nötig, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollten vor Behandlungsbeginn eingestellt und regelmäßig kontrolliert werden
Mirtazapin/Rifampicin	Erhöhte Clearance von Mirtazapin	Wirkungsverlust von Mirtazapin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Mirtazapin nötig
Sertralin/Rifampicin	Metabolisierung von Sertralin ▲	Wirkungsverlust und verstärkte Angstsymptomatik möglich, ggf. Dosiserhöhung von Sertralin nötig
Antidiabetika		
Insulin und Derivate α-Glucosidasehemmer Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glinide, Inkretinmimetika DPP4-Hemmer/Rifampicin/Isoniazid	Metabolisierung der Antidiabetika ▲	Überwachung des Blutglukosespiegels, Wirkungsverlust der Antidiabetika möglich, ggf. Dosisanpassung nötig
Antiepileptika		
Carbamazepin/Isoniazid/Rifampicin	Metabolismus von Carbamazepin wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt, die Hepatotoxizität von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht sein	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepinspiegelbestimmung und Leberfunktionstests notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
Lamotrigin/Rifampicin	AUC und t _{1/2} von Lamotrigin sind durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Wirkungsverlust von Lamotrigin möglich, ggf. Dosiserhöhung von Lamotrigin notwendig
Phenytoin/Rifampicin/Isoniazid	Metabolismus von Phenytoin wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Bestimmung der Plasmahydantoinlevel, Kontrolle der Phenytoinspiegel nach Absetzen von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin
Primidon/Isoniazid	Metabolismus von Primidon wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Engere Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Primidon notwendig

Fortsetzung auf Seite 6



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Valproinsäure/Rifampicin/Isoniazid	Rifampicin erhöht die Clearance und verringert dadurch die Plasmakonzentration von Valproinsäure, die Toxizität von Isoniazid und Valproinsäure kann durch gegenseitige Wechselwirkung erhöht sein	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig
Antihistaminika		
Cimetidin/Rifampicin Ranitidin/Rifampicin	Elimination von Cimetidin und Ranitidin beschleunigt	Wirkungsverlust von Cimetidin und Ranitidin möglich
Fexofenadin/Rifampicin	Orale Elimination von Fexofenadin beschleunigt, verringerte Plasmakonzentration von Fexofenadin, aber terminale $t_{1/2}$ und renale Clearance unverändert	Wirkungsverlust von Fexofenadin möglich
Antikoagulantien		
Rivaroxaban/Rifampicin	Plasmakonzentration von Rivaroxaban ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Dosiserhöhung von Rivaroxaban notwendig
Apixaban/Rifampicin Dabigatran/Rifampicin	Plasmakonzentration von Apixaban und Dabigatran ▼	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Phenprocoumon, Warfarin andere Cumarine/Rifampicin/Isoniazid	Metabolismus wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Bei Therapie: engmaschige Kontrolle der Quick- und INR Werte, insbesondere auch nach Absetzen von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg; ggf. Dosisanpassung von Phenprocoumon, Warfarin und anderen Cumarinen nötig
Antimykotika		
Caspofungin/Rifampicin	Plasmakonzentration von Caspofungin ▼	Wirkungsverlust von Caspofungin, Dosiserhöhung von Caspofungin notwendig
Fluconazol/Rifampicin	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/Rifampicin Ketoconazol/Rifampicin	AUC, C_{max} und Plasmakonzentration von Itraconazol und Ketoconazol herabgesetzt	Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Voriconazol/Rifampicin	C_{max} und AUC von Voriconazol um 93 % bzw. 96 % herabgesetzt	Therapieversagen → kontraindiziert (siehe 4.3)
Terbinafin/Rifampicin	Clearance von Terbinafin ist erhöht	Dosisanpassung nicht notwendig
Antiparkinsonmittel		
Levodopa/Isoniazid	AUC von Levodopa ▼, Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Levodopa und Isoniazid erhöht	Wirkungsverlust von Levodopa, motorische Unruhe, Tremor, allg. Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik möglich, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch notwendig
Antiprotozoika		
Atovaquon/Rifampicin	Plasmakonzentration von Atovaquon ist um 52 % verringert	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Chinin/Rifampicin	Elimination von Chinin beschleunigt, $t_{1/2}$ von Chinin ▼	Überwachung der Chininspiegel und kardiale Kontrolle notwendig, insbesondere auch bei Therapieende mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg, ggf. Dosiserhöhung von Chinin notwendig
Chloroquin/Rifampicin/Isoniazid	Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Chloroquin erhöht, Rifampicin kann Metabolismus von Chloroquin beschleunigen	Wirkungsverlust von Chloroquin möglich, enge Überwachung notwendig, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch nötig
Halofantrin/Isoniazid	Metabolismus von Halofantrin durch Isoniazid ▼, Plasmaspiegel von Halofantrin ▲	Kardiale NW ▲, EKG vor, während und nach Therapiebeginn notwendig, enge Überwachung nötig
Mefloquin/Rifampicin	Plasmakonzentration von Mefloquin ▼ um 19 %	Wirkungsverlust von Mefloquin möglich, ggf. Dosisanpassung von Mefloquin notwendig, enge Überwachung auch nach Absetzen von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg, Risiko der Mefloquin Resistenzentwicklung ▲

Fortsetzung auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Beta-Blocker		
Atenolol/Rifampicin Bisoprolol/Rifampicin Carvedilol/Rifampicin Celiprolol/Rifampicin Metoprolol/Rifampicin Nadolol/Rifampicin Propranolol/Isoniazid Talinolol/Rifampicin Teratolol/Rifampicin möglicherweise andere Antiarrhythmika, die hepatisch abgebaut werden	Plasmakonzentration von Beta-Blockern kann durch Rifampicin verringert sein, Plasmaclearance von Isoniazid kann durch Propranolol verringert sein, dieser Effekt wird aber durch die gleichzeitige Gabe von Rifampicin verringert	Kardiale Kontrolle angezeigt, ggf. Dosisanpassung der Beta-Blocker notwendig
Calciumantagonisten		
Diltiazem/Rifampicin Lercanidipin/Rifampicin Manidipin/Rifampicin Nifedipin/Rifampicin Nilvadipin/Rifampicin Nisoldipin/Rifampicin Verapamil/Rifampicin	Plasmakonzentration der Calciumantagonisten ▼	Wirkungsverlust der Calciumantagonisten möglich; sofern eine Dosisanpassung der Calciumantagonisten erforderlich ist, ist auf eine erneute Anpassung nach Absetzen von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg zu achten
Chemokinrezeptor-5-Antagonist		
Maraviroc/Rifampicin/Isoniazid	C _{max} (um 66 %) und AUC (um 63 %) von Maraviroc durch Rifampicin herabgesetzt, während Isoniazid die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöht	Enge Überwachung nötig, ggf. Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich, Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 ml/min) sollten Maraviroc und ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg nicht einnehmen
COX-2-Inhibitoren		
Celecoxib/Rifampicin Etoricoxib/Rifampicin Rofecoxib/Rifampicin	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 ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg ist zu achten
Endothelinantagonisten		
Bosentan/Rifampicin	Aufnahme und Metabolismus von Bosentan werden beeinflusst; zu Beginn der Therapie steigen die Bosentan Talspiegel nach erster Rifampicin-Gabe verstärkt an, im steady-state überwiegt der Einfluss von Rifampicin auf den Metabolismus von Bosentan, wodurch die Plasmakonzentration verringert wird	Enge Überwachung, Leberfunktionstests notwendig
Entzündungshemmer		
Sulfasalazin/Rifampicin	Verringerte Plasmakonzentration von Sulfapyridin, einem Metaboliten von Sulfasalazin	Wirkungsverlust von Sulfasalazin möglich, Überwachung notwendig
Glucocorticoide		
Budesonid/Isoniazid/Rifampicin	Plasmakonzentration von Budesonid kann durch Isoniazid erhöht sein und durch Rifampicin verringert sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung, niedrigste Dosis und ausschließende Therapie von Budesonid notwendig
Cortison/Rifampicin/Isoniazid Dexamethason/Rifampicin/Isoniazid Fludrocortison/Rifampicin/Isoniazid Hydrocortison/Rifampicin/Isoniazid Methylprednisolon/Rifampicin/Isoniazid Prednison/Rifampicin/Isoniazid Prednisolon/Rifampicin/Isoniazid	Plasmakonzentration von Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon kann durch Rifampicin verringert und durch Isoniazid erhöht sein, wobei der Effekt des Rifampicins wahrscheinlich überwiegt, Isoniazid Plasmalevel können durch Cortison, Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon reduziert sein	Enge Überwachung; ggf. Dosisanpassung erforderlich; auf eine erneute Anpassung nach Absetzen von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg ist zu achten
Hormonale Kontrazeptiva		
Norethisteron/Rifampicin Mestranol/Rifampicin Ethinylestradiol/Rifampicin	Elimination von Kontrazeptiva durch Rifampicin beschleunigt	Reduzierte Wirksamkeit; zusätzliche nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen empfehlen, Abweichungen bei der Menstruation möglich
Hormone		
Levothyroxin/Rifampicin	Plasmakonzentration von Levothyroxin ▼, Thyreotropinlevel ▲	Überwachung der Thyreotropinspiegel wird empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Levothyroxin bei Therapiebeginn und -ende mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg nötig

Fortsetzung auf Seite 8



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
5-HT₃-Antagonisten		
<u>Alosetron</u> /Isoniazid	Plasmalevel von Alosetron ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Ondansetron</u> /Rifampicin	Plasmakonzentration von Ondansetron ▼	Antiemetischer Effekt kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung von Ondansetron nötig
Hypnotika		
<u>Zaleplon</u> /Rifampicin <u>Zolpidem</u> /Rifampicin <u>Zopiclon</u> /Rifampicin	Plasmalevel von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon ▼	Wirkungsverlust von Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon möglich, Überwachung nötig
Immunmodulatoren		
<u>Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff</u> /Rifampicin/Isoniazid	Wirkungsverlust des Impfstoffs (auch bei Anwendung gegen Blasenkarzinom)	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Interferon beta-1a/Isoniazid/Rifampicin	Hepatotoxizität von Isoniazid, Rifampicin und Interferon beta-1a ▲	Enge Überwachung, Leberfunktionstests, wenn ALT > 5-fach über Normal, wird eine Dosisreduktion von Interferon beta-1a empfohlen, welche nach Normalisierung der ALT-Werte wieder gesteigert werden kann
Immunsuppressiva		
<u>Azathioprin</u> /Rifampicin <u>Tacrolimus</u> /Rifampicin	Elimination von Azathioprin und Tacrolimus durch Rifampicin beschleunigt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Risiko einer Transplantatabstoßung besteht
<u>Ciclosporin</u> /Rifampicin/Isoniazid <u>Everolimus</u> /Rifampicin <u>Temsirolimus</u> /Rifampicin	Eliminierung von Ciclosporin, Everolimus und Temsirolimus wird durch Rifampicin beschleunigt, während Isoniazid den Metabolismus von Ciclosporin verlangsamt	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</u> /Rifampicin <u>Mycophenolat</u> /Rifampicin	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</u> /Teriflunomid/Rifampicin/Isoniazid	Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Leflunomid um ca. 40 % erhöht, durch die lange t _{1/2} von Leflunomid Anreicherung möglich, erhöhtes Risiko der Hepatotoxizität durch Leflunomid, Rifampicin und Isoniazid	Erhöhtes Risiko für 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. Wäsche wiederholen
<u>Thalidomid</u> /Isoniazid	Periphere Neuropathie durch Isoniazid und Thalidomid erhöht	Monatliche Überwachung für die ersten 3 Monate, elektrophysiologische Tests vor und nach 6 Monaten Behandlung, evtl. Therapieabbruch bei Anzeichen einer Neuropathie
Integrasehemmer		
<u>Raltegravir</u> /Rifampicin	AUC ▼, C _{max} ▼ von Raltegravir	Wirkungsverlust von Raltegravir, Dosiserhöhung von Raltegravir ist erforderlich
Kontrastmittel		
<u>Röntgenkontrastmittel</u> (z. B. für die Gallenblasenuntersuchung)/Rifampicin	Gallenausscheidung von Röntgenkontrastmitteln kann durch Rifampicin verzögert sein	Test sollte vor der morgendlichen Einnahme von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg durchgeführt werden
Lipidsenker		
<u>Fluvastatin</u> /Rifampicin/Isoniazid	Metabolisierung von Fluvastatin wird durch Rifampicin beschleunigt, C _{max} von Fluvastatin (um 59 %) ▼, Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Fluvastatin erhöht	Wirkungsverlust von Fluvastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Fluvastatin erforderlich, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch
<u>Simvastatin</u> /Rifampicin/Isoniazid	Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Simvastatin durch Rifampicin verringert, C _{max} (um 90 %) ▼, AUC (um 87 %) ▼, Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Simvastatin erhöht	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Wirkungsverlust von Simvastatin wahrscheinlich, bei Therapie: enge Überwachung, Dosisanpassung nötig, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Pravastatin/Rifampicin/Isoniazid	Orale Bioverfügbarkeit von Pravastatin kann durch Rifampicin in einigen Patienten verringert sein, Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Pravastatin erhöht	Wirkungsverlust von Pravastatin möglich, enge Überwachung, ggf. Dosiserhöhung von Pravastatin erforderlich, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch
Atorvastatin/Rifampicin/Isoniazid	Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Atorvastatin durch Rifampicin verringert, AUC (um 78 %) ▼, Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Atorvastatin erhöht	Wirkungsverlust von Atorvastatin möglich, enge Überwachung, Einnahme von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg und Atorvastatin zum gleichen Zeitpunkt empfohlen um WW zu verringern, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch
Ezetimib/Rifampicin	Wirkung ▼	Therapieversagen möglich
MAO-Hemmer		
Tranylcypromin/Isoniazid Moclobemid/Isoniazid	Metabolismus von Tranylcypromin und Moclobemid wird durch Isoniazid verlangsamt (klin. relevant nur bei Langsamacetylierern)	Wirkungsverstärkung von Tranylcypromin und Moclobemid bei Langsamacetylierern möglich, Überwachung
Muskelrelaxantien		
Tizanidin/Isoniazid	Metabolismus von Tizanidin ist durch Isoniazid verlangsamt, Plasmaspiegel Tizanidin ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, kardiale Toxizität und ZNS-Toxizität ▲, Wirkungsverstärkung von Tizanidin
Chlorzoxazon/Isoniazid	Orale Clearance ▼, Plasmalevel ▲ und AUC (um 125 %) ▲ von Chlorzoxazon	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Chlorzoxazon notwendig
Neuroleptika		
Clozapin/Rifampicin Quetiapin/Rifampicin	Plasmakonzentration von Clozapin und Quetiapin durch Rifampicin verringert	Wirkungsverlust von Clozapin und Quetiapin möglich, enge Überwachung des neurologischen Status erforderlich, Serumspiegelbestimmung von Clozapin und Quetiapin empfohlen, ggf. Dosisanpassung von Clozapin und Quetiapin notwendig
Haloperidol/Isoniazid/Rifampicin	Metabolismus von Haloperidol wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Wirkungsverlust von Haloperidol möglich; engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol
Pimozid/Isoniazid	Metabolismus von Pimozid wird durch Isoniazid verlangsamt ▼, Plasmaspiegel Pimozid ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, schwere kardiale NW
Risperidon/Rifampicin	Plasmakonzentration von Risperidon ▼, AUC (um 72 %) ▼, C _{max} (um 50 %) ▼	Wirkungsverlust von Risperidon möglich, enge Überwachung erforderlich
Nicht-Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)		
Etravirin/Rifampicin	Nicht untersucht	Nur in Kombination mit kontraindizierten Proteaseinhibitoren zugelassen → kontraindiziert (siehe 4.3)
Delavirdin/Rifampicin Nevirapin/Rifampicin	Plasmakonzentration und AUC von Delavirdin und Nevirapin herabgesetzt	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Reverse-Transkriptasehemmer → kontraindiziert (siehe 4.3)
Efavirenz/Rifampicin/Isoniazid	C _{max} und AUC von Efavirenz ist durch Rifampicin verringert, Risiko einer Hepatotoxizität von Isoniazid und Rifampicin erhöht	Ggf. Dosiserhöhung von Efavirenz, enge Überwachung der Efavirenzspiegel, Leberfunktionstests vor und während der Behandlung erforderlich
Abacavir/Rifampicin	Plasmakonzentration von Abacavir möglicherweise leicht durch Rifampicin reduziert	Klinische Relevanz nicht bekannt
Didanosin/Isoniazid Stavudin/Isoniazid	Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid, Stavudin und Didanosin erhöht	Enge Überwachung, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie, Therapieabbruch oder Dosisreduktion von Isoniazid und Didanosin bzw. Stavudin
Zidovudin/Rifampicin	C _{max} (um 43 %) ▼ und AUC (um 47 %) ▼ von Zidovudin	Enge Überwachung der Zidovudininwirkung erforderlich, Wirkungsverlust möglich, wenn Zidovudin in einem funktionierenden antiretroviralen Therapie-regime verwendet wird, ist die Dosisanpassung häufig nicht notwendig, Entscheidung sollte von einem HIV-Experten getroffen werden
Opioidantagonisten		
Naltrexon/Isoniazid/Rifampicin	Risiko einer Hepatotoxizität ist durch Isoniazid, Rifampicin und Naltrexon erhöht	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Osteoporosemittel		
Cinacalcet/Rifampicin	Metabolisierung von Cinacalcet möglicherweise beschleunigt	Wirkungsverlust von Cinacalcet möglich, ggf. Dosisanpassung von Cinacalcet erforderlich

Fortsetzung auf Seite 10



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Phosphodiesterasehemmer		
Roflumilast/Isoniazid/Rifampicin	C_{max} und AUC von Roflumilast und Roflumilast N-Oxide sind durch Rifampicin herabgesetzt, während Isoniazid die Bioverfügbarkeit von Roflumilast und Roflumilast N-Oxide erhöhen kann	Gleichzeitige Einnahme sollte aufgrund der starken Interaktion mit Rifampicin vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Roflumilast
Proteaseinhibitoren		
Amprenavir/Rifampicin Atazanavir/Rifampicin Darunavir/Rifampicin Fosamprenavir/Rifampicin Indinavir/Rifampicin Lopinavir/Rifampicin Ritonavir/Rifampicin Saquinavir/Rifampicin Tipranavir/Rifampicin	Bioverfügbarkeit und AUC der Proteaseinhibitoren ist durch Rifampicin herabgesetzt ▼	Nicht kompensierbarer Wirkungsverlust der Proteaseinhibitoren → kontraindiziert (siehe 4.3)
Selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)		
Tamoxifen/Rifampicin	C_{max} und AUC von Tamoxifen sind durch Rifampicin um 55 % bzw. 86 % herabgesetzt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Tamoxifen
Toremifen/Isoniazid/Rifampicin	C_{max} und AUC von Toremifen sind durch Rifampicin um 55 % bzw. 87 % herabgesetzt, während Isoniazid die Plasmakonzentration von Toremifen erhöht	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, regelmäßige Messung der Elektrolyte, Blutbild, Leberfunktionstest, ggf. Dosisanpassung von Toremifen
Spasmolytika		
Tolterodin/Isoniazid	Plasmalevel von Tolterodin können durch Isoniazid erhöht sein	Ggf. Dosisreduktion von Tolterodin bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4 Hemmern wie Isoniazid (1 mg Tolterodin 2 x täglich), enge klinische Überwachung notwendig
Steroide		
Chenodesoxycholsäure/Isoniazid	Metabolismus (Acetylierung) und Ausscheidung von Isoniazid kann erhöht sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Sympathomimetika		
Adrenalin, Noradrenalin/Isoniazid		Nebenwirkungen ▲
Thrombozytenaggregationshemmer		
Clopidogrel/Rifampicin/Isoniazid	Rifampicin führt zu einer verstärkten Aktivierung und Wirkung von Clopidogrel, während Isoniazid die Bioaktivierung durch CYP2C19 reduziert und damit die Wirkung von Clopidogrel herabsetzt	Gleichzeitige Einnahme wird aufgrund der Interaktion mit Isoniazid nicht empfohlen, enge Überwachung nötig
Tranquillanzien		
Benzodiazepine (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)/Rifampicin/Isoniazid	Metabolismus der Benzodiazepine kann durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
Buspiron/Rifampicin	Plasmakonzentration und $t_{1/2}$ von Buspiron ▼	Anxiolytischer Effekt von Buspiron kann herabgesetzt sein, enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Buspiron
Urikosurika		
Probenecid/Rifampicin	Plasmakonzentration von Rifampicin kann durch Probenecid in einigen Patienten erhöht sein, Hepatotoxizität ▲	Überwachung der Leberfunktionswerte
Vitamine		
Vitamin B ₆ /Isoniazid	Elimination von Pyridoxin durch Isoniazid ▲	Prophylaktische Gabe von Pyridoxin während der Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg empfohlen
Vitamin D/Rifampicin/Isoniazid	Plasmakonzentration von Vitamin D durch Rifampicin und Isoniazid reduziert	Symptomatische Erkrankung der Knochen erst bei längerer Rifampicingabe (> 1 Jahr) zu erwarten; im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calciumspiegel, der Serum-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich

Fortsetzung auf Seite 11



Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Zytostatika		
Bendamustin/Isoniazid/Rifampicin	Plasmalevel von Bendamustin werden durch Rifampicin verringert, während die Plasmalevel der aktiven Metabolite von Bendamustin durch Rifampicin erhöht werden, Isoniazid führt zu einer Erhöhung der Bendamustinplasmaspiegel	Wirkung von Bendamustin sollte engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität wie Leukopenie, Infektionen, Thrombozytopenie, Blutungen, Anämie und Neutropenie überwacht werden, ggf. Dosisanpassung von Bendamustin erforderlich
Bexaroten/Rifampicin	Plasmakonzentration von Bexaroten kann möglicherweise durch Rifampicin verringert sein	Überwachung notwendig
Clofarabin/Isoniazid/Rifampicin	Erhöhte Hepatotoxizität durch Clofarabin, Isoniazid und Rifampicin	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung der Leberfunktion erforderlich
Gefitinib/Rifampicin/Isoniazid	Metabolisierung von Gefitinib wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Gefitinib erforderlich
Imatinib/Rifampicin	AUC und C _{max} von Imatinib durch Rifampicin um 74 % bzw. 54 % verringert	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Wirkungsverlust von Imatinib wahrscheinlich
Irinotecan/Rifampicin	Elimination von Irinotecan durch Rifampicin beschleunigt, AUC von Irinotecan (aktive Metabolite) ▼	Wirkungsverlust von Irinotecan möglich, ggf. Dosisanpassung von Irinotecan erforderlich
Methotrexat/Rifampicin/Isoniazid	Hepatotoxizität durch Rifampicin, Isoniazid und Methotrexat erhöht	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Pazopanib/Isoniazid/Rifampicin	Metabolisierung von Pazopanib wird durch Rifampicin beschleunigt und durch Isoniazid verlangsamt	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung, Messung der Elektrolyte, EKG, Leberfunktionstests vor und während der Behandlung, ggf. Dosisanpassung von Pazopanib erforderlich
Thioguanin/Rifampicin/Isoniazid	Hepatotoxizität durch Rifampicin, Thioguanin und Isoniazid erhöht	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests notwendig

der Behandlung mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg gemieden werden.

Die in den obigen Tabellen enthaltenen Informationen zeigen, dass die Einnahme von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sehr unterschiedliche Auswirkungen auf gleichzeitig verabreichte Wirkstoffe haben kann. Es ist daher im Einzelfall immer zu prüfen, welche Konsequenzen die ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg-Therapie auf die zur Behandlung von Begleiterkrankungen verabreichten Substanzen haben kann. Hierzu ist das klinische Bild des Patienten hinsichtlich dieser Begleiterkrankung engmaschig zu kontrollieren. Diagnostische Maßnahmen (Drug Monitoring, apparative Kontrollen) sollten durchgeführt werden bzw. die Frequenz ihrer Durchführung gesteigert werden. Gegebenenfalls kann eine Anpassung der Dosis der Begleitmedikation sinnvoll bzw. erforderlich sein. Dies ist jedoch immer unter Einbeziehung aller Begleitumstände sorgfältig zu prüfen.

Laborchemische Untersuchungen und Diagnostik:

Die Anwendung von Rifampicin und somit von ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg kann Auswirkungen auf labortechnische und diagnostische Untersuchungen haben, welche berücksichtigt werden müssen.

Röntgenkontrastmittel

Rifampicin kann die Gallenausscheidung von Röntgenkontrastmitteln, die für die Gallenblasenuntersuchung verwendet werden, verzögern.

Laborwerte

Mikrobiologische Bestimmungen von Vitamin B₁₂ und Folsäure sind nicht verwertbar. Rifampicin kann kompetitiv die Bromsul-

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Therapie muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und während der Therapie mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg muss das Eintreten einer Schwangerschaft vermieden und daher eine sichere Kontrazeption bestehen/durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sollte nicht in der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg ist während der Stillzeit kontraindiziert. Wenn eine Behandlung mit ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg in der Stillzeit erforderlich ist, muss abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Fertilität war bei Ratten nach Behandlung mit Rifampicin nicht beeinträchtigt. Humandaten zur Wirkung von Isoniazid oder Rifampicin auf die Fertilität liegen nicht vor.

Ansonsten gelten für ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg die Angaben der Einzelwirkstoffe Isoniazid und Rifampicin.

Isoniazid:

Schwangerschaft

Isoniazid passiert die Plazenta. Daten über eine begrenzte Anzahl von Schwangeren lassen nicht auf schädigende Wirkungen von Isoniazid in therapeutischer Dosierung auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Über zwei Fälle von Fehlbildungen nach hohen Dosen Isoniazid ist berichtet worden. Obwohl die allgemeine Fehlbildungsrate nicht erhöht ist, deuten die bekannt gewordenen Anomalien auf Schädigungen des ZNS hin. Neurotoxische Effekte sind für Isoniazid beschrieben, sodass ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten für Isoniazid verfügbar.

Stillzeit

Isoniazid geht in die Muttermilch über. Die Konzentrationen in der Muttermilch entsprechen den maternalen Blutspiegeln.

Rifampicin:

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 ande-



ren Tuberkulostatika eingesetzt wird. Bisher sind 14 Fehlbildungsfälle bei 117 in den ersten 4 Schwangerschaftsmonaten exponierten Mutter-Kind-Paaren dokumentiert. Bei Neugeborenen wurden vermehrt Hyperprothrombinämien oder Blutungstendenzen beobachtet. Im Tierversuch wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einer bereits bestehenden Schwangerschaft darf Rifampicin während des ersten Trimenons nur bei unbedingter Notwendigkeit verordnet werden, da eine Erhöhung des Fehlbildungsrisikos nicht auszuschließen ist.

Bei Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft kann Rifampicin zu einer erhöhten Blutungsneigung bei Mutter und Neugeborenem führen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Rifampicin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei einer erforderlichen Behandlung ist abzustellen.

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

Es gelten die Nebenwirkungen für die beiden in ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg enthaltenen Wirkstoffe Isoniazid und Rifampicin.

Isoniazid-bedingte Nebenwirkungen treten überwiegend alters- und dosisabhängig auf und finden sich häufiger bei „Langsamacetylierern“ (siehe Abschnitt 5.2).

Als häufigste Nebenwirkung einer Isoniazid-Therapie ist eine Veränderung der Leberwerte (Anstieg der Transaminasenaktivität) beschrieben, die in der Regel asymptomatisch verläuft und sich unter fortgeführter Therapie spontan zurückbildet. Es kann aber auch zum Auftreten einer symptomatischen Hepatitis kommen, die in schweren Fällen tödlich verlaufen kann.

Weitere häufige Nebenwirkungen einer Isoniazid-Therapie betreffen das Nervensystem und den Gastrointestinaltrakt.

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.

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

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.

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
			Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, hämolytische Anämie, disseminierte intravasale Koagulopathie		Agranulozytose, sideroachrestische und megaloblastäre Anämie, Pyridoxinmangelanämie, Auftreten einer hämorrhagischen Diathese durch Vaskulitiden, Immuthrombopenien und humorale Gerinnungsstörungen, Panmyelopathie, aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems					
	Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (Fieber, Erythema exsudativum multiforme, Pruritus, Urtikaria)		Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wie Atemnot, asthmaartige Anfälle, Lungenödem, andere Ödeme, bis hin zum anaphylaktischen Schock (siehe 4.4)	Lupus-ähnliches Syndrom ^a , Flu-Syndrom ^b , schwere allergische Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und exfoliative Dermatitis ^c	Exantheme ^d , pellagraähnliche Hautsymptome, Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität, Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen					
			Menstruationsstörungen ^e , Addison-Krise bei Addison-Patienten	Hypoglykämie	Meist reversible Überfunktion von Nebennierenrinde (Cushing-Syndrom) und Hypophysenvorderlappen ^f
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
					Porphyrie (siehe 4.4)

Fortsetzung auf Seite 13



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)
Psychiatrische Erkrankungen					
				Verwirrtheit, Psychosen	Psychische Störungen (Reizbarkeit, Ängstlichkeit), Konzentrationschwäche, Depression
Erkrankungen des Nervensystems					
	Periphere Polyneuropathie mit Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel			Ataxie, Konzentrationsunfähigkeit, Müdigkeit	Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Lethargie
Augenerkrankungen					
			Sehstörungen, Visusverlust, Optikusneuritis		Diplopie, Strabismus, bräunlich-rote Verfärbung der Tränenflüssigkeit ^a
Herzerkrankungen					
					Herzrhythmusstörungen, Blutdruck-Dysregulation mit Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
	Gastrointestinale Störungen (Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Diarrhö, Obstipation, Aufstoßen, Völlegefühl)		akute Pankreatitis (siehe auch 4.4)	Antibiotika-assoziierte Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis), <i>Clostridium difficile</i> -assoziierte Diarrhö (siehe 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen					
Erhöhung von Enzymaktivitäten wie SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalischer Phosphatase, γ-Glutamyltranspeptidase		Ikterus, Hepatomegalie ^b	Erhöhung von Bilirubin im Serum	Akute Hepatitis (in schweren Fällen tödlicher Verlauf möglich)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
	Muskelzittern		Myopathien	Muskelschwäche	Rheumatoide Symptome (Gelenke und Muskulatur), Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
			Nierenfunktionsstörungen	Akutes Nierenversagen	Interstitielle Nephritis, Tubulusnekrosen, Glomerulonephritis ^c
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					
					Postnatale Blutungen bei der Mutter und dem Neugeborenen ^d

^a mit Fieber, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten antinukleärer Antikörper^b in Zusammenhang mit intermittierender bzw. nach nicht regelmäßiger Rifampicineinnahme, ähnliche Symptomatik wie lupusähnliches Syndrom (siehe auch 4.4)^c in Zusammenhang mit einer antituberkulösen Kombinationstherapie von Rifampicin und anderen Mitteln beobachtet, Reaktionen konnten nicht sicher einem Wirkstoff zugeordnet werden^d u. a. Akneiform besonders bei jüngeren Patienten^e infolge der Beeinflussung des Stoffwechsels der Steroidhormone durch Rifampicin^f mit Menstruationsstörungen bei der Frau bzw. gonadotropen Störungen/Gynäkomastie beim Mann; verursacht durch Isoniazid^g durch Eigenfarbe des Rifampicins bedingt und unbedenklich (siehe auch 4.4)^h meist vorübergehender Naturⁱ meist reversibel^j bei Anwendung während der letzten Schwangerschaftswochen (siehe auch 4.4 und 4.6); verursacht durch Rifampicin



4.9 Überdosierung

Die Symptome bei Überdosierung oder akuter Intoxikation durch ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg sind bisher nicht bekannt. Es gelten also die Erfahrungen, die mit Fällen akut-toxischer Erscheinungen nach Überdosierung mit den Einzelkomponenten gemacht wurden.

Isoniazid:

Die Höhe der eingenommenen Dosis von Isoniazid erlaubt keine Aussage über die Prognose.

Mengen von 30–45 mg Isoniazid/kg Körpergewicht gelten als potenziell toxisch, Mengen von 80–150 mg Isoniazid/kg Körpergewicht als sicher toxisch.

Symptome der Intoxikation:

Bei nur leichter Intoxikation:

Artikulationsstörungen, Ataxie und polyneuritische Reaktionen

Bei schwerer Intoxikation:

Lokalisierte oder generalisierte epileptiforme Krämpfe, Bewusstlosigkeit, metabolische Azidose, Atemstillstand

Rifampicin:

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.

Therapie von Intoxikationen:

Intensivüberwachung ist erforderlich.

Giftenfernung durch Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle. Als Laxans empfiehlt sich die anschließende Gabe von 1–2 Esslöffel Natriumsulfat in 250–500 ml lauwarmem Wasser. Ipecac ist kontraindiziert.

Isoniazid:

Kontrollierte, forcierte Diurese, Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse

Intravenöse Gabe von Pyridoxin (Vitamin B₆) in Dosen, die der eingenommenen Menge an Isoniazid entsprechen. Dabei ist zu beachten, dass Pyridoxin in Dosen über 10 g ebenfalls eine periphere Polyneuropathie verursachen kann. Bei unbekannter Isoniazid-Menge sollten bei Erwachsenen 5 g Pyridoxin i.v. langsam über 30–60 min infundiert werden.

Sedierung mit kurzwirksamen Barbituraten oder Diazepam. Eine Therapie mit Phenytoin muss vermieden werden. Zur Behandlung von therapieresistenten Krampfanfällen nach Intoxikation mit 18 g Isoniazid wurde auch die i.v.-Gabe von Thiopental (Gesamtdosis ca. 3,5 g) erfolgreich angewandt.

Behandlung der metabolischen Azidose mit Natriumbicarbonat, Elektrolyt-Kontrolle und -Ausgleich

Rifampicin:

Nach oraler Aufnahme vermutlich toxischer Dosen von Rifampicin ist sofort in geeigneter

Weise für eine Eliminierung des Arzneimittels zu sorgen. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch. Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes sind notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Durch Häm- und Peritonealdialyse ist keine bedeutsame Minderung der Rifampicin-Serumkonzentrationen zu erzielen.

Sofern erforderlich, sind allgemeine supportive Maßnahmen zur Erhaltung der vitalen Funktion einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose

ATC-Code: J04AM02

Isoniazid:

Wirkmechanismus:

Isoniazid ist eine synthetische, bei üblicher Dosierung *in vivo* antituberkulös-wirksame Substanz mit vor allem bakterizidem Effekt für proliferierende, extrazelluläre und intrazelluläre Keime und deutlich geringem bakteriostatischem Effekt.

Isoniazid führt zu einer multifaktoriellen Störung der bakteriellen Homöostase. Der wichtigste Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Mykolsäuresynthese. Nach passiver Diffusion durch die mykobakterielle Zellwand erfolgt die Umwandlung von Isoniazid zum aktiven Isonicotinoylradikal durch die zytoplasmatische Katalase/ Peroxidase KatG. Durch kovalente Bindung des INH-Radikals an NAD⁺ kommt es zur Bildung von INH-NAD⁺-Addukten, welche die Enoyl-ACP Reduktase InhA inhibieren. InhA gehört zum bakteriellen Fettsäuresynthasekomplex II und ist für den letzten Schritt der Fettsäurebiosynthese zuständig. Durch die Inhibierung können langkettige Fettsäuren wie Mykolsäuren nicht mehr synthetisiert werden. Das ausschließliche Vorkommen der Mykolsäure in Mykobakterien erklärt die hohe Selektivität der antimykobakteriellen Wirksamkeit von Isoniazid. Die gebildeten INH-NAD⁺-Addukte können möglicherweise die Aktivität weiterer Enzyme des Fettsäuresynthasekomplexes, wie die β -Ketoacyl-ACP Synthase KasA und des Nukleinsäurestoffwechsels, wie die Dihydrofolatreduktase DHFR, beeinflussen.

Neben der antimykobakteriellen Wirkung greift Isoniazid in den körpereigenen Pyridoxin-Stoffwechsel ein und beeinflusst dadurch komplexe katalytische Reaktionen, die u. a. die Biosynthese von Neurotransmittern (GABA, Serotonin und Catecholaminen) beeinträchtigen. Diese biochemische Reaktion mit der Folge eines Vitamin B₆-Mangels wird in Zusammenhang gebracht mit der zentralen und peripheren Neurotoxizität von Isoniazid.

Isoniazid kann in der Behandlung der Tuberkulose nur in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, da sich bei Monotherapie bereits nach zwei bis drei Monaten Sekundär-Resistenzquoten von 46–89 % finden und nach sechs bis acht Monaten eine nahezu 100 %ige Resistenz der Erreger vorliegt.

Sekundäre Resistenz kann sich darüber hinaus als Folge einer insuffizienten Mehrfachtherapie mit Resistenzen gegen einzelne Therapiepartner sowie durch eine ungenügende Dosierung entwickeln.

Wirkungsspektrum:

Isoniazid hemmt das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* im Bereich von 0,05–0,20 µg/ml (minimale tuberkulostatische Konzentration: 0,025–0,05 µg/ml). Die minimale Hemmkonzentration (MHK) für den Standard-Referenzstamm *M. tuberculosis* H37 RV beträgt 0,05 µg/ml. Stämme werden als sensitiv bezeichnet, wenn die MHK \leq 0,20 µg/ml beträgt.

Eine Wirksamkeit gegenüber anderen Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen besteht nicht.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gegenüber *Mycobacterium tuberculosis*

Isoniazid zeigt gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* einen konzentrationsabhängigen bakteriziden Effekt. Das Ausmaß der Bakterizidie hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration ab.

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 africanus*, *Mycobacterium microti*) gegenüber Isoniazid variiert örtlich und im Verlauf der Zeit.

Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von 7,2 % im Jahr 2011 an.

Dies bedeutet, dass *Mycobacterium tuberculosis* üblicherweise empfindlich gegenüber Isoniazid ist. In jedem Fall sollte bei der Wahl des Therapieprogramms eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Rifampicin:

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 Wirkungsoptimum liegt im neutralen oder alkalischen Milieu (meist extrazellulär), im sauren Bereich (intra-zellulär oder in käsigem Gewebe) ist die Wirksamkeit geringer.

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gegenüber *Mycobacterium tuberculosis*

Rifampicin zeigt gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* einen konzentrationsabhängigen bakteriziden Effekt. Das Ausmaß der Bakterizidie hängt im Wesentlichen von



dem Quotienten aus AUC (Area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration ab.

Resistenzmechanismus:

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

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

Empfindlichkeitsprüfung:

Nach DIN entsprechen 32,0 mg/l Rifampicin der niedrigsten Konzentration (oder: kritischen Konzentration) im Kulturmedium (Löwenstein-Jensen-Nährboden), bei der das Wachstum von Tuberkulosebakterien 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 2,2 % im Jahr 2011, zwischen 1,9 % und 2,4 % für die Jahre 2006–2010 an. Dies bedeutet, dass die Erreger der Tuberkuloseerkrankung mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex üblicherweise empfindlich gegenüber Rifampicin sind. Der Anteil multi-resistenter Stämme (mindestens gleichzeitige Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin) lag im Jahr 2011 bei 2,0 % in Deutschland. In jedem Fall sollte bei der Wahl des Therapieregimes eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Isoniazid:

Resorption:

Isoniazid wird überwiegend im Dünndarm rasch zu mehr als 80 % resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 1–2 Std. erreicht. Resektionen von Magen und Duodenum haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit; nur bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ist die Resorption erniedrigt. Zur besseren Wirksamkeit ist die Gesamtmenge an Isoniazid in einer Einzeldosis morgens nüchtern zu verabreichen. Maximale Serumkonzentration 1–2 Stunden nach oraler Gabe von 5 mg Isoniazid pro kg Körpergewicht: bei Langsamacetylierern (s. u.) 5 mg/l abfallend auf 1 mg/l nach 6 Stunden mit einer $t_{1/2}$ von ca. 2,5 Stunden; bei Schnellacetylierern (s. u.) 3,5 mg/l, abfallend auf weniger als 0,2 mg/l nach 6 Stunden mit einer $t_{1/2}$ von ca. 1 Stunde.

Verteilung:

Es konnte keine signifikante Bindung an Serumproteine festgestellt werden. Isoniazid wird auf alle extra- und intrazellulären Körperflüssigkeiten verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt $0,61 \pm 0,11$ %/kg Körpergewicht. Cerebrospinalflüssigkeit, Pleuraerguss und Speichel enthalten den Plasmakonzentrationen vergleichbare Isoniazid-Mengen. Die höchsten Konzentrationen wurden in Haut und Lunge gefunden. Isoniazid penetriert in käsiges nekrotisches Gewebe und in die Alveolarmakrophagen. Die erreichten Konzentrationen liegen für mindestens 5 Std. über der minimalen Hemmkonzentration. Die Penetration des Isoniazids in periphere Nervenzellen wurde experimentell nachgewiesen.

Isoniazid dringt gut in Phagozyten (Makrophagen) ein, so dass auch phagozytierte Mykobakterien erfasst werden können. Isoniazid diffundiert bei intakten Meningen zu 15–30 % in den Liquorraum (ca. 1 Stunde nach der Gabe), bei Meningitis können die Konzentrationen 40–100 % der Serumwerte betragen.

Biotransformation und Elimination:

Isoniazid wird in der Leber durch Acetylierung und Hydrolyse zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Innerhalb von 24 Std. werden 75–95 % einer Isoniaziddosis überwiegend als Metaboliten neben freiem Isoniazid über die Niere ausgeschieden. Die Rate der Acetylierung wird durch die Aktivität der N-Acetyl-Transferase bestimmt, welche genetisch determiniert ist und die menschliche Population in „schnelle und langsame Inaktivierer“ (Schnell- und Langsamacetylierer) aufteilt. Die Rate der Acetylierung bestimmt die Höhe der Plasmakonzentration von Isoniazid und seine Halbwertszeit. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von aktivem Isoniazid bei Schnellacetylierern beträgt etwa 30–50 % derjenigen bei Langsamacetylierern.

Die maximale Serumkonzentration (C_{max}) nach oraler Gabe liegt bei Schnellacetylierern bei 2,9 mg/l, bei Langsamacetylierern bei 4,5 mg/l.

Schnellacetylierer scheiden überwiegend Metaboliten aus und nur wenig unverändertes Isoniazid. Langsamacetylierer scheiden neben Metaboliten auch in größerem Umfang unverändertes Isoniazid aus.

Terminale Halbwertszeiten (HWZ) für Isoniazid bei Schnellacetylierern: ca. 1–1,5 Std., bei Langsamacetylierern: ca. 2,5–4 Std.

Ca. 40 % der Bevölkerung der Bundesrepublik und ca. 80–90 % der Japaner, Chinesen und Eskimos sind sog. Schnellacetylierer.

Für Isoniazid ist Acetylierung der quantitativ wichtigste Schritt in der metabolischen Elimination. Bei Schnellacetylierern wird Isoniazid 5–6-fach schneller umgesetzt als bei Langsamacetylierern. Das entstandene Acetylisoniazid wird zu Isonicotinsäure bzw. zu Monoacetylhydrazin abgebaut. Zur renalen Elimination wird Isonicotinsäure zum überwiegenden Teil an Glycin gebunden. Die Rate für diese Konjugation ist individuell verschieden, aber unabhängig vom Inaktivierungsweg. Monoacetylhydrazin wird vom gleichen polymorphen N-Acetyl-Transferasesystem wie Isoniazid selbst zu Diacetyl-

hydrazin umgebaut. Entsprechend ist auch hier die Rate bei sog. Schnellacetylierern signifikant (ca. 4-fach) höher als bei Langsamacetylierern. Quantitativ weniger bedeutsam ist die Umwandlung von Isoniazid in Pyruvat-Hydrazon bzw. in α -Ketoglutar-Hydrazon.

Der wichtigste Metabolit in toxischer Hinsicht scheint das Monoacetylhydrazin zu sein, weil dessen reaktive, elektrophile Umwandlungsprodukte als Substrat für mikrosomale Enzyme in der Leber dienen können, und dabei toxische Intermediärprodukte entstehen, die zu Lebernekrosen führen sollen. Die Frage, ob bei einem der beiden Phänotypen bzgl. der Geschwindigkeit der Acetylierung ein besonderes Risiko für diese Reaktion besteht, ist nicht endgültig geklärt. Vom gleichen polymorphen Enzymsystem der N-Acetyl-Transferasen wird auch die Acetylierung anderer Stoffe, wie Sulfadimidine, Sulfapyridine usw. katalysiert, so dass deren Metaboliten im Urin zur einfachen Bestimmung des Phänotyps verwendet werden können.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen:

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist die HWZ signifikant verlängert, weshalb eine Anpassung der Dosis erforderlich ist.

Aus diesem Grunde sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion anstelle des Kombinationspräparates ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg die Monosubstanzen Isoniazid und Rifampicin angewendet werden.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion ist bei intakter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Isoniazid ist hämo- und peritoneal-dialysierbar.

Rifampicin:

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

Resorption:

Rifampicin wird aus dem Gastrointestinaltrakt nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Rifampicin sinkt von 93 % nach der ersten Einzeldosis auf 68 % nach dreiwöchiger Therapie. Diese Reduktion lässt auf die Induktion eines „First-Pass-Effektes“ schließen.

Zwei Stunden nach oraler Gabe von 450 mg Rifampicin sind maximale Konzentrationen im Serum von 5–13 mg/l zu finden. Die Werte können individuell stark schwanken und können außerdem durch Wechselwirkungspartner beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit kann zu einer Reduktion der C_{max}

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg

Filmtablette

RIEMSER



um 25–30 %, der AUC um 6–23 % und einer Verdopplung der t_{max} führen.

Verteilung:

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

Im Muskelgewebe können 50–70 % und im Knochen 10–20 % der Serumkonzentration erreicht werden. Im käsig veränderten Kaverninhalt bleiben die Konzentrationen unterhalb der Serumwerte. Geringere Konzentrationen als im Serum finden sich im Liquor cerebrospinalis (10–85 %), in der Pleuraflüssigkeit (5–40 %), im Sputum (bis zu 20 %) und im Speichel (bis 15 %). In Schweiß und Tränen ist Rifampicin nur in Spuren nachweisbar.

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

Biotransformation:

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

Elimination:

Die initiale Halbwertszeit von Rifampicin kann zwischen 2–5 Stunden betragen. Sie wird durch den enterohepatischen Kreislauf der Substanz beeinflusst. Durch die oben beschriebene Enzyminduktion nimmt die Halbwertszeit im Verlauf der ersten Behandlungswochen ab. Rifampicin und sein Hauptmetabolit 25-Desacetyl-Rifampicin werden hauptsächlich auf hepato-biliärem Weg ausgeschieden (etwa 70–80 % der totalen Clearance). Etwa 10–15 % der applizierten Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden, wobei die Anteile an Rifampicin und 25-Desacetyl-Rifampicin gleich hoch sind. Die renale Clearance erreicht etwa $\frac{1}{3}$ der glomerulären Filtrationsrate.

Linearität:

Rifampicin weist eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf.

Pharmakokinetik bei speziellen Patienten-gruppen: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.

Dialysierbarkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Isoniazid:**

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung traten in verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund, Kaninchen) degenerative Leberveränderungen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Beobachtungen aus mehreren *in vitro*- und *in vivo*-Testsystemen ergaben deutliche Hinweise auf eine Induktion von Genmutationen. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Isoniazid selber oder auf mögliche Verunreinigungen mit Hydrazin zurückzuführen sind. In gleichartigen Testsystemen liegen auch mehrfach negative Befunde vor. Das Risiko einer mutagenen Wirkung für den Menschen lässt sich zurzeit nicht hinreichend sicher bewerten.

Bei Untersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Isoniazid wurde bei Mäusen (bei keiner anderen Spezies) die Induktion von Lungentumoren berichtet. Langjährige Beobachtungen über die Auswirkungen der Chemoprophylaxe bzw. Chemoprävention mit Isoniazid ergaben keine Hinweise auf eine tumor erzeugende Wirkung der Substanz beim Menschen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Rifampicin:

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

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.

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**

Cellulosepulver, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Eisenoxide (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ISO-EREMFAT 100 mg/150 mg Filmtabletten sind als PVC/Aluminium-Blisterpackungen in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

OP mit 50 Filmtabletten
OP mit 100 Filmtabletten
Klinikpackung mit 500 (10 x 50) Filmtabletten

Unter Umständen werden nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone + 49 30 338427-0
fax + 49 38 351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

5670.01.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.09.1995

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt