

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rifampicine Sandoz 150, capsules 150 mg
Rifampicine Sandoz 300, capsules 300 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rifampicine Sandoz 150:

Elke capsule bevat 150 mg rifampicine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 25 mg lactose

Rifampicine Sandoz 300:

Elke capsule bevat 300 mg rifampicine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 50 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.
Omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van tuberculose volgens de World Health Organisation (WHO) richtlijnen.

Er dient ook aandacht geschonken te worden aan andere officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antituberculose geneesmiddelen.

Mycobacteriële infecties

Tuberculose

Iedere vorm van tuberculose met lokalisatie in longen, hilusklieren, trachea, bronchi, urinewegen en meningen. Tuberculose is de hoofdindicatie voor Rifampicine Sandoz. Rifampicine Sandoz moet echter altijd worden gecombineerd met minstens één ander tuberculosemiddel.

Lepra

In combinatie met dapson en clofazimine (Lampren) voor de behandeling van multibacillaire lepravormen, zoals lepromateuze (LL), "borderline lepromateuze" (BL) en "mild-borderline" (BB) lepra en van erythema nodosum leprosum (ENL). In combinatie met dapson voor de behandeling van paucibacillaire lepravormen (TT, BT).

Niet-mycobacteriële infecties

Tegen niet-mycobacteriële infecties, bijvoorbeeld infecties veroorzaakt door stafylokokken, dient Rifampicine Sandoz alleen te worden toegepast, wanneer aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- als de pathogene micro-organismen resistent zijn tegen andere, als eerste in aanmerking komende, antibiotica, die onder normale omstandigheden effectief blijken te zijn;
- indien bewezen is, dat de pathogene kiemen gevoelig zijn voor rifampicine;
- in combinatie met andere antibiotica/chemotherapeutica, waarvoor de pathogene kiemen gevoelig zijn;
- na uitsluiting van tuberculose en lepra.

Brucellose

In combinatie met een tetracyclinederivaat, bijvoorbeeld doxycycline.

Meningokokken-Meningitis-profylaxe

Profylactisch gebruik bij personen, die (bijvoorbeeld thuis, in een crèche, op school of bij huisvesting met vele andere mensen samen) in nauw contact zijn gekomen met een meningokokken-meningitis patiënt. De reductie/eliminatie van de pathogene kiemen (*Neisseria meningitidis*) uit de nasopharynx kan het bij deze contactpersonen significant verhoogde infectierisico doen dalen.

Omdat de pathogene kiemen snel resistent kunnen worden, moet men speciaal letten op eventuele eerste tekenen van een manifeste infectie.

Rifampicine Sandoz mag niet worden gebruikt voor de behandeling van manifeste meningokokken-meningitis (zie onder "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rifampicine: capsules zijn niet geschikt voor de behandeling van kinderen jonger dan 6 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg. Zie verder onder kinderen.

Rifampicine Sandoz dient te worden toegediend onder toezicht van een arts die gespecialiseerd is in de behandeling van tuberculose. De aanbevolen dosering en doseringsschema's zijn gebaseerd op WHO-richtlijnen, welke kunnen afwijken van aanbevelingen m.b.t. gebruik van anti-tuberculose middelen in andere officiële richtlijnen.

Mycobacteriële infecties

Tuberculose

Volwassenen met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg	450 mg/dag
Volwassenen met een lichaamsgewicht van 50 kg en hoger	600 mg/dag

Zuigelingen en kinderen 15 (10-20) mg/kg/dag

Voor kinderen jonger dan 3 maanden zijn geen dosis aanbevelingen beschikbaar.

Maximale dosering 600 mg/dag

Tegenwoordig worden voor de gecombineerde behandeling van tuberculose de volgende chemotherapeutica gebruikt: rifampicine (RMP), isoniazide (INH), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB) en streptomycine (STM).

Bij elke bacteriologisch bewezen tuberculose dient een gevoeligheidsbepaling te worden verricht. In verband met het optreden van resistentie moet monotherapie te allen tijde worden vermeden. Wanneer de patiënt tot de risicogroep voor resistentie behoort, dient de intensieve fase van de behandeling in afwachting van het resistentiepatroon uit ten minste vier of vijf medicamenten te bestaan (ten minste twee waarvoor de tuberkelbacterie waarschijnlijk wel gevoelig is). Op basis van het resistentiepatroon moet de behandeling worden voortgezet.

Voor de behandeling van sputum-positieve longtuberculose bij een patiënt die niet tot de risicogroep voor resistentie behoort, wordt de behandeling gestart met op zijn minst een combinatie van RMP + INH + PZA. Hierna wordt de behandeling voortgezet met RMP en INH gedurende 4 tot 7 maanden. Hiervan wordt afgeweken afhankelijk van de resistentie gegevens en de respons van de patiënt op de therapie.

Afhankelijk van het gekozen therapiebeleid wordt RMP bij continue therapie dagelijks toegediend terwijl bij intermitterende therapie 2 of 3 maal per week wordt gedoseerd. Voor specifieke doseringsadviezen raadplege men de "Richtlijnen met betrekking tot de behandeling en preventie van multiresistente tuberculose in Nederland" van de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose en desbetreffende productinformatieteksten.

Doseringsaanbevelingen voor sputum-negatieve longtuberculose en extrapulmonale tuberculose en doseringsaanbevelingen voor oudere en/of ondervoede patiënten en patiënten met ernstige leverbeschadiging kunnen worden gevonden in de vakliteratuur.

Indien de patiënt tot de risicogroep voor resistentie behoort, wordt nagegaan of eerder behandeling heeft plaatsgevonden; afhankelijk daarvan wordt begonnen met vier of vijf geschikte middelen. Specifieke doseringsaanbevelingen voor de combinatietherapie kunnen worden gevonden in de vakliteratuur, of in de "Richtlijnen met betrekking tot de behandeling en preventie van multiresistente tuberculose in Nederland" van de Koninklijke Nederlandse Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose.

Lepra

Voor de behandeling van lepra adviseert de WHO de volgende doseringsschema's:

Multibacteriële vormen (LL,BL,BB)

Volwassenen

Rifampicine 600 mg éénmaal per maand onder supervisie + 100 mg dapson éénmaal per dag + éénmaal per maand onder supervisie 300 mg clofazimine (Lampren) en 100 mg driemaal per week.

Pediatrische patiënten:

Kinderen van 3-7 jaar

Rifampicine 10 mg/kg éénmaal per maand onder supervisie + dapson 1-2 mg/kg éénmaal per dag als zelfmedicatie + clofazimine 100 mg éénmaal per maand onder supervisie en 100 mg éénmaal per week als zelfmedicatie.

Kinderen van 8-12 jaar

Rifampicine 10 mg/kg éénmaal per maand onder supervisie + dapson 1-2 mg/kg éénmaal per dag als zelfmedicatie + clofazimine 200 mg éénmaal per maand onder supervisie en 100 mg tweemaal per week als zelfmedicatie.

Behandelingsduur: minstens twee jaar, bij voorkeur tot de testresultaten van de uitstrijkjes uit de huid negatief zijn.

Paucibacillaire vormen (TT,BT)

Volwassenen

Rifampicine 600 mg éénmaal per maand onder supervisie + 100 mg dapson (1-2 mg/kg) éénmaal per dag.

Pediatrische patiënten:

Kinderen vanaf 3 jaar

Rifampicine 10 mg/kg éénmaal per maand onder supervisie + 1-2 mg/kg dapson per dag.

Behandelingsduur: minstens 6 maanden.

Niet-mycobacteriële infecties

In combinatie met andere antibiotica/chemotherapeutica.

Volwassenen

600-1200 mg/dag in 2 doses.

Pediatrische patiënten:

Kinderen vanaf 3 jaar

10-20 mg/kg/dag.

Brucellose

Rifampicine Sandoz: 900 mg per dag in één keer 's ochtends op de nuchtere maag in te nemen.

Doxycycline: 200 mg per dag in één keer bij de avondmaaltijd in te nemen.

Behandelingsduur: ca. 45 dagen.

Meningokokken-Meningitis-profylaxe

Volwassenen:	600 mg tweemaal per dag met tussenpozen van 12 uur gedurende 2 dagen.
Kinderen vanaf 3 jaar:	10 mg/kg tweemaal per dag met tussenpozen van 12 uur gedurende 2 dagen.

Deze profylactische behandeling dient zo vroeg mogelijk te beginnen.

Pediatri sche patiënten: Rifampicine capsules zijn niet geschikt voor de behandeling van kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg vanwege de doseringsonnauwkeurigheid. Voor deze doseringen kan rifampicine suspensie worden gebruikt. Het wordt afgeraden rifampicine capsules toe te passen bij kinderen jonger dan 6 jaar vanwege het risico op aspiratie (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Geen speciaal doseringsschema is noodzakelijk, maar met gelijktijdige lever- en/of nierinsufficiëntie dient rekening gehouden te worden.

Leverinsufficiëntie

Bij verminderde leverfunctie dient rifampicine met terughoudendheid en onder strikt medisch toezicht te worden toegepast (zie rubriek 4.4). Rifampicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met door geneesmiddelen geïnduceerde hepatitis en bij patiënten met acute leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Rifampicine dient met terughoudendheid te worden gebruikt door patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 25-60 ml/min, zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Rifampicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min, zie 4.3 Contra-indicaties).

De aanbevolen doseringen zijn allemaal mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een andere sterkte beschikbaar.

Wijze van toediening

Om een optimale absorptie te verzekeren, dient Rifampicine Sandoz bij voorkeur op de nuchtere maag, tenminste 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd, te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Geelzucht.
- Acute nierinsufficiëntie, trombocytopenie of hemolytische anemie als gevolg van rifampicine toediening in de anamnese.
- Gelijktijdige behandeling met voriconazol en proteaseremmers, met uitzondering van ritonavir indien toegediend als volledige dosering of 600 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Bij volwassenen die behandeld worden voor tuberculose met rifampicine, dienen de basiswaarden voor leverenzymen, bilirubine, serumcreatinine, volledige bloedwaarden en bloedplaatjes gemeten te worden.

Pediatrische patiënten:

Het testen van de basiswaarden is niet noodzakelijk bij kinderen tenzij een complicerende factor bekend is of klinisch wordt verwacht.

Patiënten dienen minstens 1 keer per maand tijdens de behandeling te worden gezien en dienen specifiek gevraagd te worden naar symptomen die geassocieerd worden met bijwerkingen. Alle patiënten met afwijkingen moeten, indien nodig, gevolgd worden, inclusief laboratoriumtesten.

Daar immunologische reacties, inclusief anafylaxie (zie rubriek 4.8), kunnen voorkomen bij intermitterende therapie (minder dan 2 tot 3 keer per week) en na hervatten van de therapie na uitval moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd. Patiënten moeten worden gewaarschuwd de therapie niet te onderbreken.

De behandeling met Rifampicine Sandoz dient onmiddellijk gestopt te worden, als zich ernstige acute overgevoeligheidsreacties voordoen, zoals trombocytopenie, purpura, hemolytische anemie, dyspneu en astma-achtige aanvallen, shock of nierfalen. Dit zijn bijwerkingen die rifampicine in uitzonderlijke situaties kan uitlokken. Patiënten die zulke complicaties ontwikkelen, dienen nooit meer met rifampicine behandeld te worden (zie rubriek 4.3).

De behandeling met Rifampicine Sandoz dient gestopt te worden als zich andere signalen van overgevoeligheid voordoen, zoals koorts of huidreacties. Om veiligheidsredenen dient de behandeling niet voortgezet te worden met rifampicine.

Ernstige, systemische overgevoeligheidsreacties, waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen tijdens de behandeling met antituberculose therapie, zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom). Het is belangrijk op te merken dat vroege uitingen van overgevoeligheid, zoals koorts, lymfadenopathie of biologische afwijkingen (waaronder eosinofilie, leverafwijkingen), aanwezig kunnen zijn zonder dat er huiduitslag is. Als zulke signalen of symptomen zich voordoen, moet de patiënt worden geadviseerd om direct contact op te nemen met de behandelend arts.

De behandeling met Rifampicine Sandoz moet worden gestopt als er geen andere etiologie voor de signalen en symptomen kan worden vastgesteld.

Gevallen van ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld met rifampicine. Als symptomen of tekenen van AGEP, SJS of TEN aanwezig zijn, moet de behandeling met rifampicine onmiddellijk worden gestaakt.

Voorzorgen

Lever

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met voorzichtigheid en onder strikt medisch toezicht behandeld te worden (zie rubriek 4.3). Bij deze patiënten verdient het aanbeveling de dosering te verlagen, het aantal chemotherapeutica en de dosering daarvan tot een minimum te beperken (speciaal in geval van hepatotoxische stoffen) en de leverfunctie te controleren, met name serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT/ALAT) en serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT/ASAT). Controle dient uitgevoerd te worden vóór aanvang van de therapie en vervolgens wekelijks of om de twee weken herhaald te worden gedurende de therapie. Bepaling van serumspiegels van rifampicine kan een bijdrage leveren aan de optimalisering van de dosis. Indien zich signalen van leverbeschadiging voordoen dient de behandeling met Rifampicine Sandoz te worden gestopt. Zowel in deze gevallen als bij bejaarden, ondervoede patiënten en bij zuigelingen moet voorzichtigheid in acht worden genomen, wanneer rifampicine met isoniazide (INH) wordt gecombineerd.

Gevallen van milde tot ernstige cholestase zijn gemeld bij therapie met rifampicine. Patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze symptomen ervaren als jeuk, zwakte, gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, gele verkleuring van ogen of huid of donkere urine. Als cholestasis wordt bevestigd, moet de behandeling met Rifadin worden gestopt.

In enkele gevallen kan tijdens de eerste dagen van de behandeling een hyperbilirubinemie ontstaan als gevolg van het competitieve gebruik (door rifampicine en bilirubine) van de uitscheidingswegen van de lever op cellulair niveau. Een gematigde toename van de bilirubine en/of transaminase is op zichzelf geen aanwijzing om de behandeling te onderbreken. De beslissing dient liever genomen te worden na herhaling van deze leverfunctietesten, waarbij de trend in de niveaus wordt gevolgd en deze in samenhang met de klinische conditie van de patiënt wordt beschouwd.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is de klaring van rifampicine verminderd, maar niet in die mate dat bij deze patiënten de normale therapeutische dosis moet worden aangepast.

Porfyrie

Rifampicine heeft enzyminducerende eigenschappen, waaronder activering van delta-aminolaevulinezuursynthetase. Exacerbatie van porfyrie is gerapporteerd bij gebruik van rifampicine.

Anticonceptie

Door de leverenzym-inducerende eigenschappen van rifampicine wordt de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva twijfelachtig. Aanvullende, niet-hormonale contraceptieve middelen moeten worden gebruikt om een mogelijke zwangerschap tijdens de behandeling met rifampicine te voorkomen (zie rubriek 4.5).

Co-medicatie

Rifampicine is een goed gekarakteriseerde en sterke inductor van metaboliserende enzymen en transporters en kan daarmee de blootstelling aan en werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verminderen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten daarom worden geadviseerd geen andere medicatie te gebruiken zonder medisch advies.

Overig

Toediening van rifampicine veroorzaakt verkleuring (geel, oranje, rood, bruin) van de tanden, urine, zweet, speeksel, traanvocht, sputum en moedermelk. Alhoewel dit op zich een onschuldig verschijnsel is kan rifampicine echter wel een blijvende verkleuring van zachte contactlenzen en kleding geven. Patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd te worden.

Rifampicine kan vitamine K-afhankelijke coagulopathie en ernstige bloedingen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om patiënten die bijzonder risico lopen op bloedingen te monitoren op het optreden van coagulopathie. Indien van toepassing moet toediening van aanvullende vitamine K worden overwogen (vitamine K-deficiëntie, hypoprotrombinemie).

Bij behandeling van infecties met bèta-hemolytische streptokokken groep A moet na beëindiging van de behandeling de uitroeiing van het micro-organisme bacteriologisch worden bevestigd. Onder klinische genezing kunnen sommige streptokokken overleven ten gevolge van de ontwikkeling van secundaire resistentie.

In geval van recidief dient een bacteriologische test te worden gedaan voordat therapie met rifampicine wordt gestart/herstart.

Rifampicine is niet geïndiceerd voor de behandeling van specifieke longaandoeningen. Monotherapie van een (gemaskeerd) tuberculeus proces kan resistentie van de tuberkel bacil voor rifampicine in de hand werken.

Rifampicine vertoont geen kruisresistentie met andere antibiotica met uitzondering van de rifamycinen.

Hulpstoffen

Rifampicine Sandoz 150 en 300 mg capsules

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

De kans op levertoxiciteit is verhoogd wanneer rifampicine gelijktijdig wordt toegediend met de combinatie saquinavir/ritonavir. Daarom is gelijktijdig gebruik van rifampicine met saquinavir/ritonavir ook gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gegeven met halothaan of isoniazide, is de kans op levertoxiciteit verhoogd. Gelijktijdig gebruik van rifampicine en halothaan dient vermeden te worden.

Patiënten die zowel rifampicine als isoniazide krijgen toegediend, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op levertoxiciteit.

Invloed van rifampicine op ander geneesmiddelen

Inductie van metaboliserende enzymen en transporters

Rifampicine is een goed gekarakteriseerde en sterke inductor van metaboliserende enzymen en transporters. Enzymen en transporters waarvan is gemeld dat zij worden beïnvloed door rifampicine zijn onder andere cytochromen P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 3A4, uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT), sulfotransferase, carboxylesterase en transporters waaronder Pglycoproteïne (P-gp) en 'multidrug resistance-associated protein 2' (MRP2). De meeste geneesmiddelen zijn substraten voor een of meer van deze enzymen of transporterroutes, en deze routes kunnen simultaan door rifampicine worden geïnduceerd. Daarom kan rifampicine het metabolisme van bepaalde geneesmiddelen verhogen, waardoor hun blootstelling en mogelijk hun therapeutisch effect wordt verminderd. Met veel geneesmiddelen heeft Rifampicine een potentieel klinisch relevante interactie (tabel 1). Het kan nodig zijn de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen bij de start of stopzetting van gelijktijdig toegediende rifampicine. Let op onderstaande lijst is niet uitputtend, kijk ook altijd in de SPC van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. In de volgende tabel staan voorbeelden van het inductief effect van rifampicine op blootstelling aan geselecteerde geneesmiddelmetaboliserende enzymen en middelen met transportersubstraten

Tabel 1 Effecten van gelijktijdig toegediende rifampicine op geneesmiddelen of geneesmiddelklassen

Geneesmiddel of geneesmiddelenklasse (gesorteerd op therapeutisch gebied)	Effect van rifampicine op het geneesmiddel	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening met rifampicine
Middelen bij infectieziekten		

<p>Antiretrovirale middelen: - zidovudine - proteaseremmers, zoals amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir nonnucleoside reverse transcriptase remmers, zoals nevirapine en efavirenz</p>	<p>↓antiretrovirale blootstelling</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan zidovudine met 47% via inductie van zidovudine glucuronidering en transaminering.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan saquinavir met 70% bij gezonde vrijwilligers en met 47% bij hiv-patiënten, waarschijnlijk via inductie van CYP3A4 en mogelijk P-gp-routes (zie rubriek 4.3).</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan efavirenz met 60%, met name via inductie van efavirenz-CYP2B6-gemedieerde 8-hydroxyleringroute (zie rubriek 4.3).</p>	<p>Gebruik van proteaseremmers, met uitzondering van ritonavir indien gegeven als volledige dosis of 600 mg tweemaal daags met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De kans op levertoxiciteit is verhoogd wanneer rifampicine gelijktijdig wordt toegediend met de combinatie saquinavir/ritonavir. Daarom is gelijktijdig gebruik van rifampicine met saquinavir/ritonavir ook gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Gelijktijdige toediening van rifampicine en zidovudine moet worden vermeden.</p> <p>Voor efavirenz, begin met standaarddosis, monitoring van de antivirale werkzaamheid wordt aanbevolen na 2 weken cotoediening; dosisaanpassing kan nodig zijn.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van nevirapine en rifampicine wordt niet aanbevolen. Overweeg in plaats daarvan co-administratie met rifabutine.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van ritonavir en rifampicine wordt niet aanbevolen (indien gegeven in lage dosering als booster, kan een significante verlaging van de plasmaconcentratie optreden)</p>
---	---	---

<p>Antischimmelmiddelen zoals fluconazol en itraconazol, ketoconazol</p>	<p>↓blootstelling aan antischimmelmiddelen</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan fluconazol met ongeveer 23%, aan itraconazol met 88% en aan ketoconazol met ongeveer 80%.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van voriconazol met rifampicine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met itraconazol moet worden vermeden.</p> <p>De combinatie van rifampicine en ketoconazol moet zoveel mogelijk worden vermeden, aangezien ze elkaars metabolisme beïnvloeden. Hierdoor is het niet mogelijk om een geschikt doseringsadvies te geven.</p> <p>Bij patiënten die gelijktijdig rifampicine krijgen verhoogt zo nodig de dosis fluconazol.</p>
<p>Antivirale middelen tegen hepatitis C zoals daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir</p>	<p>↓blootstelling aan antivirale middelen tegen hepatitis C</p> <p>Rifampicine induceert de metabole enzymen en transporters die betrokken zijn bij de klaring van antivirale middelen.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan daclatasvir met 79%, aan simeprevir met 48%, aan sofosbuvir met 77% en aan telaprevir met 92%, in vergelijking met controleproefpersonen.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van antivirale middelen als behandeling tegen hepatitis C en rifampicine dient te worden vermeden.</p>
<p>Macrolide antibiotica, zoals claritromycine en telithromycine</p>	<p>↓blootstelling aan telithromycine</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag gaf een duidelijke verlaging in de plasmaconcentratie van claritromycine en verhoogde de concentraties claritromycinemetabolieten.</p> <p>Telithromycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde blootstelling (AUC) aan telithromycine met 86%.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met telithromycine moet worden vermeden.</p> <p>Bij gelijktijdig gebruik met rifampicine moet het effect van claritromycine worden gemonitord.</p>

Fluorochinolonen	<p>↓blootstelling aan fluorochinolonen</p> <p>Rifampicine 900 mg per dag gaf een bescheiden vermindering van de AUC van norfloxacin met ongeveer 35%.</p> <p>Van rifampicine 450 tot 600 mg per dag is aangetoond dat het de blootstelling (AUC) aan moxifloxacin met ongeveer 30% vermindert.</p>	Het effect van moxifloxacin moet worden gemonitord.
Atovaquone	Gelijktijdige toediening van rifampicine en atovaquone resulteerde in verlaagde plasmaconcentratie atovaquone (ca. 50%) en verhoogde concentraties rifampicine (ca. 37%).	Gelijktijdig gebruik van atovaquone met rifampicine wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de werkzaamheid van atovaquone nauwlettend worden gecontroleerd.
chlooramfenicol	<p>↓blootstelling aan chlooramfenicol</p> <p>Bij twee kinderen die gelijktijdig werden behandeld met intraveneuze chlooramfenicol en met rifampicine, werd de piekserumconcentratie chlooramfenicol verlaagd met 85,5% bij één patiënt en met 63,8% bij de andere.</p>	Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.
dapson	<p>↓blootstelling aan dapson</p> <p>In een klinisch onderzoek met sondevoeding verhoogde rifampicine 600 mg per dag het metabolisme van dapson via inductie van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4.</p>	Doseringsaanpassingen kunnen nodig zijn voor dapson en maken monitoring van hematologische bijwerkingen noodzakelijk.
doxycycline	<p>↓blootstelling aan doxycycline</p> <p>Bij een groep patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen, verminderde rifampicine (10 mg/kg per dag) de blootstelling (AUC) aan doxycycline met ongeveer 50%.</p>	Controleer de effecten van gelijktijdig gebruik en pas de dosis doxycycline zo nodig aan.
kinine	<p>↓blootstelling aan kinine</p> <p>Kinine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verhoogde de klaring van kinine met een factor van 6,9, en verminderde zowel de blootstelling (AUC) als de halfwaardetijd.</p>	De combinatie moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de werkzaamheid van kinine gemonitord worden.
mefloquine	↓blootstelling aan mefloquine	Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

praziquantel	<p>↓blootstelling aan praziquantel</p> <p>Praziquantel wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP-eiwitten.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de plasmaconcentraties praziquantel tot onder detecteerbare waarden bij 7 van de 10 proefpersonen die een enkele dosis praziquantel kregen toegediend; bij de 3 proefpersonen met detecteerbare concentraties was de blootstelling (AUC) aan praziquantel verminderd met 85%.</p> <p>In hetzelfde onderzoek verminderde rifampicine de plasmaconcentraties praziquantel tot onder detecteerbare waarden bij 5 van de 10 proefpersonen die meerdere doses praziquantel kregen toegediend; bij de 5 proefpersonen met detecteerbare concentraties was de blootstelling (AUC) aan praziquantel verminderd met 80%.</p>	Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.
Middelen bij cardiovasculaire aandoeningen		
orale anticoagulantia zoals warfarine	<p>↓blootstelling aan warfarine</p> <p>S-warfarine is een CYP2C9-substraat.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan S-warfarine met 74%.</p>	Gelijktijdige toediening van rifampicine kan de bloedspiegels van coumarineanticoagulantia verlagen. Het wordt aanbevolen om de protrombinetijd dagelijks of zo vaak als nodig te meten en waar nodig de dosis aan te passen.

<p>antiaritmica zoals disopyramide, mexiletine, kinidine, propafenon, tocaïnide</p>	<p>↓blootstelling aan antiaritmica</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan mexiltine met 41%, aan kinidine met ongeveer 80%, aan propafenon met 87% en aan tocaïnide met 25%.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van dysopyramide met rifampicine wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet het effect van dysopyramide worden gecontroleerd en indien nodig moet de dosis worden aangepast</p> <p>Controleer de klinische respons op propafenon, er kan een aangepaste dosis nodig zijn of gebruik indien mogelijk een andere stof.</p> <p>Monitor serum-kinidineconcentraties en het klinisch effect, pas de dosering aan indien nodig.</p>
<p>Bètablokkers zoals propranolol en metoprolol</p>	<p>↓blootstelling aan bètablokkers</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan metoprolol met 33% en verhoogde de klaring van propranolol met 169%.</p>	<p>Mogelijk moet de dosis worden aangepast.</p>
<p>calciumkanaalblokkers zoals diltiazem, nifedipine, verapamil en amlodipine</p>	<p>↓blootstelling aan calciumkanaalblokkers Calciumkanaalblokkers zijn voornamelijk substraten van CYP3A4.</p> <p>Rifampicine 1200 mg per dag toegediend als enkele orale dosis 8 uur voor toediening van een enkele orale dosis nifedipine 10 mg verminderde de blootstelling (AUC) aan de nifedipine met 64%.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan verapamil met 93%.</p>	<p>Een alternatieve klasse van geneesmiddelen moet worden overwogen.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van nifedipine met rifampicine is gecontraïndiceerd.</p> <p>Voor diltiazem kan, indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, de dosis diltiazem indien nodig worden verhoogd. De patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd bij het starten en stoppen van de behandeling met rifampicine.</p> <p>Voor amlodipine dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en dient de dosering van amlodipine te worden gecontroleerd, zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van de medicatie.</p>

<p>Hartglycosiden zoals digoxine</p>	<p>↓blootstelling aan hartglycosiden</p> <p>Digoxine is een klinische-indexsubstraat voor P-gp-activiteit.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de biobeschikbaarheid van orale digoxine met 30% en verhoogde het P-gp-gehalte in de darmen met een factor 3,5, wat overeenkwam met de AUC na orale digoxine.</p>	<p>Bewaken van aritmiecontrole, tekenen en symptomen van hartfalen en serumdigoxineconcentraties.</p>
<p>enalapril</p>	<p>↓blootstelling aan actieve metabolieten van enalapril</p> <p>In één gedocumenteerd geval waarbij de patiënt gelijktijdig rifampicine en enalapril gebruikte resulteerde dit in verlaagd serumniveau van enalapriilaat, de actieve metaboliet van enalapril.</p>	<p>Verhoog indien noodzakelijk de dosis op geleide van de bloeddruk van de patiënt.</p>
<p>losartan</p>	<p>↓blootstelling aan losartan en de actieve metaboliet</p> <p>Losartan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4 naar een actieve metaboliet, E3174, die een hogere antihypertensieve activiteit vertoont dan de oorspronkelijke verbinding.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan losartan met 35% en aan E3174 met 40%. De klaring van losartan nam toe met 44%. De halfwaardetijden van beide verbindingen werden met 50% verminderd.</p>	<p>De klinische relevantie hiervan is onduidelijk. Het effect van losartan moet worden gecontroleerd.</p>
<p>Narcotica</p>		
<p>narcotische analgetica</p>	<p>↓blootstelling aan narcotische analgetica</p> <p>Diverse onderzoeken en gevallen zijn beoordeeld op rifampicine en opioïde analgetica.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verlaagde de gemiddelde AUC voor oxycodon, IV en oraal, met respectievelijk 53% en 86%, terwijl de gemiddelde biobeschikbaarheid van orale oxycodon verlaagde met 70%. Rifampicine 600 mg per dag verminderde morfine Cmax met 41% en AUC met 28%.</p>	<p>Het analgetische effect van morfine moet worden gecontroleerd en de doses morfine moeten tijdens en na de behandeling met rifampicine worden aangepast.</p>

methadon	<p>↓blootstelling aan methadon Methadon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2B6 en CYP3A4.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verlaagde de orale biobeschikbaarheid van methadon van 70% naar 50%.</p>	<p>Dosisverhoging kan noodzakelijk zijn.</p> <p>Ontwenningverschijnselen moeten gecontroleerd worden.</p>
Hormonale therapie		
antioestrogenen (bijv. tamoxifen, toremifen)	<p>↓blootstelling aan tamoxifen en toremifen</p> <p>Tamoxifen en toremifen zijn voornamelijk substraten van CYP3A4.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de systemische blootstelling (AUC) aan tamoxifen met 86% en aan toremifen met 87%.</p>	<p>Voor tamoxifen is de klinische relevantie van deze interactie onbekend.</p> <p>Voor toremifen moet gelijktijdig gebruik worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat toremifen werkzaam blijft en de toremifen dosis indien nodig te verhogen.</p>
systemische hormonale anticonceptiva waaronder oestrogenen en progestagenen	<p>↓blootstelling aan anticonceptiva</p>	<p>Patiënten die systemische hormonale anticonceptiva gebruiken, dienen te worden geadviseerd over te stappen op niet-hormonale anticonceptie tijdens hun behandeling met rifampicine (zie rubriek 4.4).</p>
levothyroxine	<p>↓blootstelling aan levothyroxine</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag werd toegediend aan een patiënt die voorheen was behandeld met levothyroxine. Ongeveer 2 weken na initiatie van de rifampicine nam de concentratie schildklierstimulerend hormoon (TSH, thyroid stimulating hormone) toe met 202% in vergelijking met de concentratie vóór de behandeling. De TSHconcentratie nam af naar een normale waarde 9 dagen na stopzetting van de rifampicine.</p>	<p>TSH-spiegels moeten worden gecontroleerd en de dosis levothyroxine dient dienovereenkomstig te worden aangepast.</p>
Psychotrope middelen		
antipsychotica (bijv. haloperidol)	<p>↓blootstelling aan haloperidol</p> <p>De gelijktijdige toediening van rifampicine aan schizofrene patiënten die werden behandeld met haloperidol, verlaagde de dalspiegel van haloperidol met maximaal 70%.</p>	<p>De werkzaamheid van haloperidol en quetiapine moet worden gecontroleerd en de dosis moet zo nodig worden verhoogd.</p>

barbituraten	<p>↓blootstelling aan barbituraten</p> <p>Van rifampicine is aangetoond dat het de metabole klaring van hexobarbital twee- tot drievoudig verhoogt bij zowel gezonde vrijwilligers als bij patiënten, en dat het de eliminatiehalfwaardetijd van hexobarbital belangrijk doet toenemen.</p>	<p>Het resultaat van gelijktijdig gebruik controleren en bewust zijn van de mogelijke noodzaak om de doses van één of beide geneesmiddelen te verhogen.</p>
benzodiazepinen zoals diazepam	<p>↓blootstelling aan diazepam</p> <p>Rifampicine 600 en 1200 mg per dag verhoogde de klaring van diazepam met respectievelijk 60% en 98%.</p>	<p>Controleer op gebrek aan werkzaamheid van benzodiazepine. Een verhoogde dosis diazepam kan nodig zijn.</p>
Benzodiazepinegerelateerde middelen zoals zopiclon en zolpidem	<p>↓blootstelling aan zopiclon en zolpidem</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan zopiclon met 82% en aan zolpidem met 27%.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik met zolpidem wordt niet aanbevolen.</p> <p>De werkzaamheid van zopiclon moet worden gecontroleerd. Mogelijk is er een verhoogde dosis zopiclon nodig.</p>
tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline en nortriptyline	<p>↓blootstelling aan nortriptyline</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag als onderdeel van een behandeling tegen tuberculose, waarbij ook isoniazide 300 mg per dag, pyrazinamide 500 mg driemaal per dag en pyridoxine 25 mg werden toegediend, werd geassocieerd met een hogere dosis nortriptyline dan werd verwacht om een therapeutische geneesmiddelspiegel te bereiken. Na stopzetting van de rifampicine werd de patiënt slaperig en steeg de serumconcentratie nortriptyline tot toxische concentraties.</p>	<p>De werkzaamheid van tricyclische antidepressiva moet worden gecontroleerd. Overweeg indien nodig de tricyclische dosis te verhogen en denk eraan de dosis opnieuw af te stellen wanneer rifampicine wordt gestopt.</p>
Middelen bij diabetes		

<p>Sulfonylureumderivaten, zoals tolbutamine, glimepiride en repaglinide</p>	<p>↓blootstelling aan sulfonylurea Sulfonylurea zijn voornamelijk substraten van CYP2C9.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan glyburide met 39% en aan glipizide met 22%, en verminderde de halfwaardetijd van beide middelen. Waarschijnlijk wordt het bloedglucoseverlagen het effect van glyburide verminderd tijdens gelijktijdige toediening van rifampicine.</p>	<p>Bloedglucosespiegels en klinische respons moeten gecontroleerd worden. Doseringaanpassing voor sulfonylureum gebaseerd op bloedglucosecontrole.</p>
<p>Thiazolidinedionen: rosiglitazon</p>	<p>↓blootstelling aan rosiglitazon</p> <p>Rosiglitazon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C8 en in mindere mate door CYP2C9.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag leidde tot een 3-voudige toename in schijnbare orale klaring van rosiglitazon, verminderde de blootstelling (AUC) aan rosiglitazon met 65%, en verlaagde de halfwaardetijd van 3,9 naar 1,5 uur.</p>	<p>Nauwlettende controle van de bloedglucosespiegels moet worden overwogen en er kan een dosisaanpassing nodig zijn. De dosis thiazolidinedionen kan dienovereenkomstig worden verhoogd.</p>
<p>Immunosuppressiva</p>		
<p>corticosteroiden</p>	<p>↓blootstelling aan corticosteroiden</p> <p>In de literatuur zijn vele gevallen te vinden van een verlaging van het glucocorticoïde effect als rifampicine gelijktijdig werd voorgeschreven. Zo bevat de literatuur meldingen van acute adrenale crisis of bijnierinsufficiëntie geïnduceerd door de combinatie van rifampicine-isoniazide-ethambutol of rifampicine-isoniazide bij patiënten met de ziekte van Addison. Bij patiënten die gelijktijdige rifampicine ontvingen, werd prednisolon AUC verminderd met 48% tot 66% en verhoogde de klaring met 45% tot 91%.</p>	<p>Controleer de effecten van gelijktijdig gebruik om de werkzaamheid van corticosteroiden te waarborgen en dienovereenkomstig de dosis corticosteroiden te verhogen.</p>

<p>immunosuppressiva (bijv. ciclosporine, tacrolimus)</p>	<p>↓blootstelling aan ciclosporine, tacrolimus</p> <p>Ciclosporine en tacrolimus zijn substraten van CYP3A4 en P-gp.</p> <p>Bij 6 gezonde vrijwilligers werd de orale biobeschikbaarheid van ciclosporine verlaagd van 33% naar 9% bij gelijktijdige toediening van rifampicine 600 mg per dag. Bij 4 patiënten met een niertransplantatie werd bij gelijktijdige toediening van rifampicine 600 mg per dag de blootstelling (AUC) aan ciclosporine met ongeveer 60% verminderd.</p> <p>Bij 6 gezonde vrijwilligers werd de orale biobeschikbaarheid van tacrolimus verlaagd met 51% bij gelijktijdige toediening van rifampicine 600 mg per dag, via inductie van CYP3A4 en P-gp.</p>	<p>Controleer de serum ciclosporine concentraties en de effecten. Het kan nodig zijn om de dosis ciclosporine tijdens gelijktijdige toediening met een factor 3 tot 5 te verhogen.</p> <p>Bewaak serum tacrolimus concentraties en klinische respons, verhoogde dosis kan nodig zijn, of gebruik indien mogelijk een ander middel.</p>
<p>Overig</p>		
<p>Anti-epileptica zoals fenytoïne en lamotrigine</p>	<p>↓blootstelling aan anti-epileptica</p> <p>Fenytoïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9/2C19.</p> <p>Rifampicine 450 mg per dag verdubbelde de klaring van fenytoïne en verminderde de eliminatiehalfwaardetijd met ongeveer 50%.</p>	<p>Controleer serumfenytoïneconcentraties en convulsies. Verhoog dosering indien nodig.</p> <p>Rifampicine zou de werkzaamheid van lamotrigine kunnen verminderen en waarschijnlijk zal een verhoging van de lamotrigine dosering nodig zijn.</p>
<p>Selectieve HT3receptor antagonist: ondansetron</p>	<p>5- ↓blootstelling aan ondansetron</p> <p>Ondansetron wordt door meerdere CYPenzymen gemetaboliseerd.</p>	<p>Het effect van ondansetron moet worden gecontroleerd. Een dosisverhoging kan noodzakelijk zijn.</p>
	<p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan oraal toegediende ondansetron met 65%, vergeleken met placebo, en de eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) met 38%.</p> <p>De orale biobeschikbaarheid van ondansetron werd verlaagd van 60% naar 40%.</p>	

<p>Statinen, zoals simvastatine en fluvastatine</p>	<p>↓blootstelling aan simvastatine</p> <p>Simvastatine is een klinischeindexsubstraat van CYP3A4.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan simvastatine met 87% ten opzichte van de placebo. Omdat rifampicine geen invloed had op de eliminatiehalfwaardetijd van simvastatine is deze interactie waarschijnlijk het gevolg van de inductie van het CYP3A4-gemedieerde first-passeffect van simvastatine in de darmen en de lever.</p>	<p>Monitor lipiden spectrum. Aanpassing van de dosis kan nodig zijn.</p>
<p>irinotecan</p>	<p>↓blootstelling aan actieve irinotecanmetabooliet</p> <p>Irinotecan wordt uitgebreid gemetaboliseerd door verschillende enzymssystemen, waaronder carboxylesterase, UGT en CYP3A4.</p> <p>Rifampicine 450 mg per dag werd toegediend aan een patiënt als onderdeel van een behandeling met antibiotica, waaronder isoniazide (300 mg per dag) en streptomycine (0,5 g/dag intramusculair). Hoewel er geen verandering optrad in blootstelling (AUC) aan irinotecan, verminderde de blootstelling aan de actieve metabooliet van irinotecan (AUC) met 20% en aan de glucuronidemetaabooliet met 58,8%, mogelijk via inductie van CYP3A4.</p>	<p>De combinatie moet worden vermeden.</p>
<p>riluzol</p>	<p>↓blootstelling aan riluzol</p>	<p>Controleer gelijktijdig gebruik op een verlaging van de werkzaamheid van riluzol en overweeg aanpassing van de dosis riluzol indien aangegeven.</p>
<p>theofylline</p>	<p>↓blootstelling aan theofylline</p> <p>Theofylline is een remmer van CYP1A2.</p> <p>Bij rifampicine 600 mg per dag nam de klaring van theofylline toe met 40%,</p>	<p>Controleer de serumtheofyllineconcentraties, verhoog de dosering indien nodig.</p>
	<p>terwijl de blootstelling (AUC) aan theofylline werd verminderd met 27% en de halfwaardetijd afnam met 30%.</p>	

↓ : afname

Invloed van andere geneesmiddelen op Rifampicine Sandoz

Antacida beïnvloeden de absorptie van rifampicine. Dagelijkse doseringen van rifampicine dienen minstens 1 uur vóór de inname van antacida gegeven te worden.

Probenecid toegediend vóór rifampicine kan de serumspiegels van rifampicine verhogen.

Bij gelijktijdig gebruik kunnen bacteriostatische antibiotica de werkzaamheid van bactericide antibiotica zoals rifampicine antagoneren, met name bij de behandeling van acute infecties.

Andere interacties van geneesmiddelen met Rifampicine

Gelijktijdige toediening van rifampicine en atovaquone resulteerde in verlaagde plasmaconcentratie atovaquone en verhoogde concentraties rifampicine.

Gelijktijdig gebruik van rifampicine met andere antibiotica die vitamine K-afhankelijke coagulopathie kunnen veroorzaken, zoals cefazoline (of andere cefalosporinen met een n-methylthiotetrazol-zijketen) dient te worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot ernstige stollingsaandoeningen die een fataal resultaat kunnen hebben (in het bijzonder bij hoge doses).

Laboratorium en diagnostische testen

Therapeutische serumconcentraties van rifampicine blijken storend te kunnen werken op microbiologische assays voor aantoning van serumspiegels van foliumzuur en vitamine B12. Het gebruik van alternatieve bepalingen moet worden overwogen. Tijdelijke verhoging van broomsulfaleïne en serum bilirubine zijn waargenomen. Het verdient daarom aanbeveling deze testen vóór de dagelijkse dosis rifampicine of 24 uur na de laatst toegediende dosis uit te voeren.

Uitscheiding van contrastmiddelen via de gal kan verminderd zijn door rifampicine. Deze testen moeten daarom vóór de ochtenddosis van rifampicine worden uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap, borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van rifampicine in de zwangerschap bij de mens bestaan beperkte gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is dit geneesmiddel schadelijk gebleken (zie rubriek 5.3).

Gedurende de zwangerschap mag Rifampicine Sandoz alleen worden gebruikt indien het strikt noodzakelijk is de patiënt te behandelen.

Indien Rifampicine Sandoz gedurende de laatste weken van de zwangerschap wordt gebruikt, kan dit postnatale bloedingen bij moeder en pasgeborene veroorzaken. Behandeling met vitamine K kan dan aangewezen zijn.

Borstvoeding

Hoewel rifampicine in kleine hoeveelheden in de moedermelk overgaat, zijn geen schadelijke invloeden op zuigelingen vastgesteld. Indien het noodzakelijk is de moeder met dit geneesmiddel te behandelen, kan de borstvoeding worden gehandhaafd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gerichte gegevens hierover zijn niet beschreven. Bij het optreden van (zeldzame) bijwerkingen als sufheid, duizeligheid of ataxie wordt het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines ontraden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties zijn van toepassing:

Vaak: >1/100 tot <1/10

Soms: > 1/1.000 tot < 1/100

Zelden: > 1/10.000 tot < 1/1.000

Zeer zelden: < 1/10.000

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend:

- Pseudomembraneuze colitis, influenza*.

*Voornamelijk optredend gedurende de 3e tot 6e maand van de behandeling. De incidentie van het syndroom varieert maar kan in 50% van de patiënten optreden die per week één dosis van 25 mg/kg of meer ontvangen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak :

- Trombocytopenie*.

Soms :

- Leukopenie.

Niet bekend:

- Diffuse intravasculaire coagulatie, agranulocytose, eosinofilie, hemolytische anemie, vitamine K afhankelijke stollingsaandoeningen.

* met of zonder purpura (gewoonlijk in geval van intermitterende therapie) maar is reversibel na staken van de therapie.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

- Anafylactische reactie.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend:

- Bijnierinsufficiëntie*.

* bij patiënten met aangetaste bijnierfunctie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend:

- Verminderde eetlust.

Psychische stoornissen

Niet bekend:

- Psychotische stoornis.

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend:

- Hersenbloedingen, al dan niet fataal, zijn gemeld indien rifampicine therapie werd gecontinueerd of werd hervat na het optreden van purpura.

Oogaandoeningen

Niet bekend:

- Traanverkleuring.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend:

- Shock, overmatig blozen, vasculitis, hemorrhagie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend:

- Dyspneu, piepen, verkleurd sputum.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak:

- Nausea, braken.

Soms:

- Diarree.

Niet bekend:

- Buikpijn, speekselverkleuring, tandverkleuring (dit kan permanent zijn).

Lever- en galaandoeningen

Zelden:

- Icterus, hepatorenaal syndroom.

Niet bekend:

- Hepatitis, hyperbilirubinemie (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend:

- Erythema multiforme, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, geneesmiddeluitslag

met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom) (zie rubriek 4.4), pruritus, rash, urticaria, dermatitis allergisch, pemfigoïd, zweetverkleuring.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- Spierzwakte, myopathie, botpijn.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- Spierzwakte, myopathie, botpijn.

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend:

- Acut nierletsel (meestal door acute tubulaire necrose of acute interstitiële nefritis), chromaturie.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Niet bekend:

- Postpartumbloeding, foetale-maternale bloeding, borstmelk verkleuring.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend:

- Menstruatiestoornis.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Niet bekend:

- Porfyrie (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:

- Oedeem.

Onderzoeken

Vaak:

- Bloed bilirubine verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd.

Niet bekend:

- Bloeddruk daling, bloed creatinine verhoogd, leverenzym verhoogd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Misselijkheid, braken, buikpijn, pruritus, hoofdpijn en toenemende lethargie kunnen optreden korte tijd na inname van een te grote dosis rifampicine. Tijdelijke verhoging van leverenzymen en/of bilirubine kan voorkomen. Bruinrode of oranje verkleuring van huid, urine, zweet, speeksel, tranen en ontlasting kan voorkomen en de verkleuring is evenredig met de toegediende dosis. Faciale en periorbitale oedeem zijn tevens gerapporteerd in pediatrie patiënten. Hypotensie, sinus tachycardie, ventriculaire arythmiën, hartaanvallen en hartstilstand zijn gerapporteerd in sommige fatale gevallen.

Enkele uren na inname van een ernstige overdosis kunnen geelzucht en leververgroting optreden. Personen met een (voorafgaande) leverschade hebben een grotere kans op het ontwikkelen van meer uitgesproken leverfunctiestoornissen.

Niet-fatale acute overdoses bij volwassenen zijn gemeld met doses tussen 9 en 12 gram rifampicine. Fatale acute overdoses bij volwassenen zijn gemeld met doses tussen 14 en 60 gram. Niet-fatale overdoses van 100 mg/kg voor één of twee doses in pediatrie patiënten met leeftijd tussen 1 en 4 jaar zijn gemeld.

Behandeling

Bij intoxicatie is opname in een ziekenhuis geïndiceerd.

In geval van een overdosis rifampicine moet zo snel mogelijk een maagspoeling (indien binnen 1 uur na ingestie uitgevoerd) worden verricht, gevolgd door het herhaald toedienen (iedere 2-4 uur) van geactiveerde kool in combinatie met een osmotisch laxans.

Anti-emetica kunnen nodig zijn in geval van ernstige, persisterende misselijkheid en braken. Actieve diurese (waarbij vochtinname en -uitscheiding worden gemeten) bevordert de uitscheiding van het geneesmiddel.

Bij patiënten met voorheen adequate leverfuncties zal zeer waarschijnlijk herstel van de levergrootte en leverfunctie intreden binnen 72 uur met een snelle normalisatie daarna. Intensieve ondersteunende maatregelen (zoals beademing) moeten worden aangewend en individuele symptomen moeten worden bestreden zodra deze optreden. Alhoewel niet bij de mens waargenomen, wijzen dierexperimentele studies in de richting van een mogelijke neuro-depressieve werking bij zeer hoge doses rifampicine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen tuberculose; ATC-code: J04A B02

Werkingsmechanisme

Rifampicine oefent, zowel in vitro als in vivo, bactericide effecten uit op *Mycobacterium tuberculosis*. Het vertoont ook een variabele activiteit tegen andere atypische species van *Mycobacterium*.

Rifampicine is ook werkzaam tegen *Mycobacterium leprae*, alsmede tegen verscheidene andere Grampositieve en Gram-negatieve bacteriën.

In vivo oefent rifampicine zijn bactericide effect niet alleen uit op micro-organismen in de extracellulaire ruimten, maar ook in de intracellulaire ruimten.

Rifampicine remt de DNA-afhankelijke RNA-polymerase van gevoelige bacteriestammen, echter zonder aantasting van de enzymatische systemen van de gastheer.

Resistentiemechanisme

Resistentie in *Mycobacterium tuberculosis* ontstaat door het optreden van sequentiële mutaties in bepaalde genen. Mutaties ontstaan spontaan door de natuurlijke mutatiesnelheid van genomisch DNA.

Resistentie tegen rifampicine ontwikkelt zich met een snelheid van 10^{-9} . In 95% van de gevallen ontstaat resistentie door nucleotide substituties in een 81 baseparen lange core regio van rpoB, de β -subunit van het DNA-afhankelijke RNA-polymerase, waardoor de bindingsaffiniteit voor rifampicine verandert. Tegen rifampicine resistente bacteriën vertonen geen kruisresistentie ten opzicht van andere antibiotica, met uitzondering van de rifamycines.

Microbiologische gevoeligheid

De gevoeligheidsbreekpunten voor rifampicine zoals vastgesteld door de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG) zijn ≤ 1 mg/l voor gevoelige bacteriestammen en > 1 mg/l voor resistente bacteriestammen.

Ter illustratie volgt hieronder een tabel bacteriestammen die in vitro gevoelig zijn voor rifampicine:

Mycobacterium tuberculosis

Staphylococcus aureus

Neisseria meningitidis

Brucella spp

Mycobacterium leprae

De prevalentie van resistentie kan zowel geografisch als in tijd variëren. Lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingeroepen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De werkzame stof wordt uit de capsules goed geabsorbeerd.

Na orale toediening is de absorptie van rifampicine afhankelijk van de inhoud van de maag en daarom dient rifampicine tenminste 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd te worden ingenomen. Bij de aangegeven dosering bereikt rifampicine twee uur na inname de maximale serumspiegel. Indien het innemen op de nuchtere maag maagdarmsbezwaren veroorzaakt, kan toediening direct na de maaltijd overwogen worden, rekening houdend met de verminderde absorptie onder invloed van voedsel. Onder normale omstandigheden bedraagt de serumspiegel 2 uur na toediening van 600 mg rifampicine ongeveer 10-12 $\mu\text{g/ml}$. Na intraveneuze toediening worden de maximale serumspiegels tegen het einde van de infusie bereikt en deze zijn van dezelfde orde van grootte als de serumspiegels bij orale toediening van dezelfde dosis. Zo wordt bij intraveneuze toediening van 600 mg rifampicine bij een één uur durende

infusie een serumspiegel van 14 µg/ml en bij een drie uur durende infusie een serumspiegel van 7 µg/ml bereikt.

Distributie

Rifampicine wordt voor 70-80% aan plasma-eiwit gebonden. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt $1,6 \pm 0,2$ l/kg, afhankelijk van de hoogte van de dosering. Rifampicine diffundeert goed naar de meeste lichaamsweefsels. De concentraties van rifampicine in de lever, milt, nieren en het longweefsel zijn hoger dan de serumspiegel. In het pleuravocht is de concentratie nagenoeg gelijk aan de serumconcentratie.

Rifampicine passeert de placenta en de serumconcentratie in de foetus stelt zich in op een derde van de serumconcentratie van de moeder. De tot dusver beschikbare gegevens tonen aan dat na orale of intraveneuze toediening van 600 mg rifampicine in het cerebrospinaalvocht concentraties worden verkregen die hoger zijn dan de MRC's van de meest voorkomende pathogene kiemen, die meningitis kunnen veroorzaken. In het exsudaat van de ontstekingshaarden heeft rifampicine een uitstekend penetratievermogen. Ook in het beenweefsel diffundeert rifampicine en vooral in de epifysen, waar de concentraties driemaal hoger zijn dan in de diafysen.

Biotransformatie

In de mens, in het bijzonder in de lever, wordt rifampicine gedeeltelijk gemetaboliseerd tot desacetylrifampicine. Dit afbraakprodukt bezit dezelfde antimicrobiële werking als rifampicine en is de voornaamste fractie in de gal. Andere metabolieten zoals formyl-rifampicine worden tezamen met desacetyl-rifampicine in de urine aangetroffen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt aan het begin van de behandeling, afhankelijk van de toegediende dosis, 3-5 uur. Deze neemt na 2-4 weken af tot 2-3 uur. Waarschijnlijk is dit een gevolg van een verhoogde uitscheiding in de gal. Rifampicine wordt voor 30% in de urine uitgescheiden en voor het overige in de gal. Rifampicine dat in de gal wordt uitgescheiden, wordt slechts in geringe mate teruggeresorbeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

Bij vrouwelijke muizen van een stam met een bekende aanleg voor hepatomen werd een significante toename van zulke tumoren waargenomen na 1 jaar behandeling met rifampicine in hoeveelheden, die equivalent waren aan 2 à 10 maal de maximale klinische doses.

Bij muizen van een andere stam, die gedurende 1 jaar en bij ratten, die gedurende 2 jaar behandeld waren, werd geen significante toename vastgesteld van het aantal tumoren van welk type dan ook.

Reproductietoxiciteit

Bij hoge dagelijkse doses bleek rifampicine bij muizen en ratten in zoverre teratogeen te zijn, dat spina bifida en een gespleten gehemelte vaker voorkwamen. Er is ook een studie uitgevoerd bij ratten waarin een hoge dosering geen teratogene effecten

veroorzaakte. Bij konijnen werd geen teratogeen effect geconstateerd. Bij alle drie de diersoorten werden specifieke embryotoxische effecten bij hoge doses waargenomen.

Genotoxiciteit

In verscheidene kortdurende in-vitro en in-vivo testen, induceerde rifampicine geen mutagene effecten.

In humane volbloedkweken wordt een significante toename van het aantal chromosomale afwijkingen aangetroffen. Bij de muis is in beenmergcellen sister chromatid exchange gezien. Ook werd in muizenspermatocyten een verhoogde incidentie van chromosomale aberraties aangetroffen door rifampicine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules

- * Calciumstearaat
- * Lactose

Capsulewand

- * Rood ijzeroxide (E172)
- * Geel ijzeroxide (E172; alleen capsules 300 mg)
- * Zwart ijzeroxide (E172; alleen capsules 300 mg)
- * Titaandioxide (E171)
- * Gelatine

Drukinkt

- * Shellac Glaze in ethanol
- * Propyleen Glycol
- * Zwart ijzeroxide (E172)
- * Ammoniumhydroxide 28% (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Fles

De fles zorgvuldig gesloten houden.

Blisterverpakking

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rifampicine Sandoz 150: 30 capsules in PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking of in PP/PE-fles (Securitainer)

Rifampicine Sandoz 300: 30 capsules in PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking of in PP/PE-fles (Securitainer)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rifampicine Sandoz, capsules 150 mg	RVG 05761
Rifampicine Sandoz, capsules 300 mg	RVG 06090

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENING VAN DE VERGUNNING

Rifampicine Sandoz, capsules 150 mg, RVG 05761:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 1970
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 27 mei 2015

Rifampicine Sandoz, capsules 300 mg, RVG 06090:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 1970
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 21 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 6.1, 6.5 en 9: 29 april 2021