

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rifadin, poeder voor infusievloeistof 600 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rifadin poeder voor infusievloeistof heeft als werkzaam bestanddeel rifampicine.
Rifadin poeder voor infusievloeistof bevat 600 mg rifampicine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Rifadin poeder voor infusievloeistof wordt geleverd in een flacon van 20 ml à 600 mg rifampicine met een begeleidend ampul à 10 ml oplosmiddel (water voor injectie).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tuberculose en lepra

Alle vormen van tuberculose (zowel pulmonaal als extrapulmonaal) en alle vormen van lepra zowel de paucibacillaire als de multibacillaire lepra, veroorzaakt door mycobacteriën die gevoelig zijn voor rifampicine.

Het gebruik van Rifadin poeder voor infusievloeistof is geïndiceerd bij de behandeling van patiënten:

- die orale therapie niet verdragen (gastro-intestinale stoornissen)
- waarbij de absorptie gestoord is (malabsorptiestoornissen) of
- die orale therapie (tijdelijk) niet tot zich kunnen nemen (post-operatieve of comateuze patiënten).

In verband met het optreden van resistentie moet rifampicine altijd worden gecombineerd met andere tuberculostatika of antileprotica.

De betreffende nationale richtlijnen voor het gebruik van rifampicine bij tuberculose en bij lepra dienen te worden gevolgd.

Andere infecties

In uitzonderingsgevallen kan van rifampicine gebruik worden gemaakt bij de behandeling van acute infecties veroorzaakt door voor rifampicine gevoelige micro-organismen. Brucella infecties.

In verband met de mogelijkheid van snel optredende resistentie moet rifampicine altijd in combinatie met andere antibiotica worden gegeven en alleen voor een kortdurende behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tuberculose

Volwassenen:

De aanbevolen dagelijkse dosering is:

- Patiënten < 50 kg: 450 mg rifampicine.
- Patiënten ≥ 50 kg: 600 mg rifampicine.

Toe te dienen met behulp van een langzaam lopend infuus. De aanbevolen infusietijd bedraagt 1 tot 3 uur.

Zuigelingen en kinderen:

De dagelijkse dosis is over het algemeen 15 (10-20) mg/kg lichaamsgewicht toe te dienen als aangegeven onder volwassenen in één enkel langzaam lopend infuus; echter niet hoger dan 600 mg per dag.

Voor kinderen jonger dan 3 maanden zijn geen dosisaanbevelingen beschikbaar.

Rifampicine moet altijd worden gecombineerd met andere tuberculostatica.

Lepra

Volwassenen:

De aanbevolen dagelijkse dosering is:

- Patiënten < 50 kg: 450 mg rifampicine.
- Patiënten ≥ 50 kg: 600 mg rifampicine.

Toe te dienen met behulp van een langzaam lopend infuus. De aanbevolen infusietijd bedraagt 1 tot 3 uur.

Kinderen (ouder dan 1 jaar):

De dagelijkse dosis is over het algemeen 10-20 mg/kg lichaamsgewicht toe te dienen als aangegeven onder volwassenen in één enkel langzaam lopend infuus; echter niet hoger dan 600 mg per dag.

Kinderen (jonger dan 1 jaar):

De dagelijkse dosis is over het algemeen 10 mg/kg lichaamsgewicht toe te dienen als aangegeven onder volwassenen in één enkel langzaam lopend infuus.

Rifampicine moet altijd worden gecombineerd met andere antileprotica.

Brucellose

Volwassenen:

De aanbevolen dagelijkse dosering is 900 mg.

Toe te dienen met behulp van een langzaam lopend infuus. De aanbevolen infusietijd bedraagt 1 tot 3 uur.

Kinderen:

De dagelijkse dosis is niet vastgesteld.

In geval van Brucellose, moet rifampicine altijd worden gecombineerd met een tetracycline-derivaat (bijvoorbeeld doxycycline).

Andere infecties

Volwassenen:

Afhankelijk van de ernst van de ziekte, is de dagelijkse dosis 600-1200 mg per dag, toe te dienen in één infuus, of te verdelen over twee langzaam lopende infusies; de aanbevolen infusietijd bedraagt 1 tot 3 uur.

Kinderen:

De dagelijkse dosis is niet vastgesteld.

In verband met de mogelijkheid van snel optredende resistentie moet rifampicine altijd in combinatie met andere antibiotica worden gegeven.

Patiënten met een gestoorde leverfunctie

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (in het bijzonder bij chronisch alcoholisme of levercirrose) dient rifampicine in geval van noodzaak en onder streng medisch toezicht te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Ouderen

Individuele aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Wijze van toediening

Rifadin poeder voor infusievloeistof wordt toegediend door middel van langzame infusie. De aanbevolen infusietijd bedraagt 1 - 3 uur. Zie rubriek 6.6 voor de bereiding van een intraveneus infuus.

Andere geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig met het infuus worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor rifampicine of andere rifamycinen of overgevoeligheid voor overige bestanddelen van het preparaat.
- 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

Interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis:

Er zijn meldingen geweest van interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis bij patiënten die Rifadin kregen voor de behandeling van tuberculose (zie rubriek 4.8). ILD/pneumonitis kan een fatale aandoening zijn. Bij alle patiënten met een acuut begin en/of onverklaarbare verergering van pulmonale symptomen (dyspneu gepaard gaand met droge hoest) en koorts moet een zorgvuldige beoordeling worden uitgevoerd om de diagnose van ILD/pneumonitis te bevestigen. Als ILD/pneumonitis wordt gediagnosticeerd, moet Rifadin permanent worden stopgezet in geval van ernstige manifestaties (respiratoir falen en acute respiratory distress syndrome) en moet indien nodig de juiste behandeling worden gestart.

Waarschuwingen

Bij volwassenen die behandeld worden voor tuberculose met rifampicine, dienen de basiswaarden voor leverenzymen, bilirubine, serumcreatinine, volledige bloedwaarden en bloedplaatjes gemeten te worden. 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 Rifadin dient onmiddellijk gestopt te worden, als zich ernstige acute overgevoelighedsreacties 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 Rifadin 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 Rifadin 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.

Paradoxe geneesmiddelenreactie

Na aanvankelijke verbetering van tuberculose onder behandeling met Rifadin, kunnen de symptomen weer verergeren. Bij getroffen patiënten is klinische of radiologische verslechtering van bestaande tuberculeuze laesies of de ontwikkeling van nieuwe laesies gedetecteerd. Dergelijke reacties zijn waargenomen binnen de eerste paar weken of maanden na aanvang van de tuberculosebehandeling. Kweken zijn meestal negatief en dergelijke reacties wijzen meestal niet op falen van de behandeling.

De oorzaak van deze paradoxale reactie is nog onduidelijk, maar een bovenmatige immuunreactie wordt vermoed als mogelijke oorzaak. Indien een paradoxale reactie wordt vermoed, moet indien nodig een symptomatische therapie worden gestart om de bovenmatige immuunreactie te onderdrukken. Daarnaast wordt aanbevolen om de geplande tuberculose-combinatietherapie voort te zetten.

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies in te winnen als hun symptomen verergeren. De symptomen die optreden, zijn meestal specifiek voor de aangetaste weefsels. Mogelijke algemene symptomen zijn hoesten, koorts, vermoeidheid, kortademigheid, hoofdpijn, verlies van eetlust, gewichtsverlies of zwakte (zie rubriek 4.8).

Voorzorgen

Lever

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met voorzichtigheid en onder streng 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 het 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 Rifadin 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 (zie rubriek 4.3).

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).

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).

Co-medicatie

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

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 aspecifieke 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.

Rifadin poeder voor infusievloeistof

Rifadin poeder voor infusievloeistof is alleen bedoeld voor intraveneuze infusie en dient niet intramusculair of subcutaan te worden toegediend. Vermijd extravasatie gedurende de toediening; lokale irritatie en ontsteking als gevolg van extravasculaire infiltratie van de infusievloeistof zijn waargenomen. Wanneer deze optreden, moet de infusie worden beëindigd en herstart op een andere plek.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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.

Gelijktijdig gebruik van paracetamol met rifampicine kan het risico op hepatotoxiciteit verhogen.

Invloed van Rifadin poeder voor infusievloeistof op andere 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, uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT), sulfotransferase, carboxylesterase en transporters waaronder P-glycoproteïne (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 versnellen en hun activiteit verminderen of het kan de activiteit van een gelijktijdig toegediende pro-drug (waarvoor metabole activatie vereist is) verhogen. 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zidovudine - proteaseremmers, zoals amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir nonnucleoside reverse transcriptase remmers, zoals nevirapine en efavirenz 	<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 co-toediening; 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</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van voriconazol met rifampicine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

	<p>de blootstelling (AUC) aan fluconazol met ongeveer 23%, aan itraconazol met 88% en aan ketoconazol met ongeveer 80%.</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 verhoog 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>
<p>Fluorochinolonen</p>	<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</p>	<p>Het effect van moxifloxacin moet worden gemonitord.</p>

	is aangetoond dat het de blootstelling (AUC) aan moxifloxacin met ongeveer 30% vermindert.	
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>↑ blootstelling aan hydroxylaminemetabool, verantwoordelijk voor bijwerkingen zoals methemoglobinemie, hemolytische anemie, agranulocytose en hemolyse.</p>	Doseringsaanpassingen kunnen nodig zijn voor dapsone 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</p>	Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

	<p>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>	
Middelen bij cardiovasculaire aandoeningen		
orale anticoagulantia zoals warfarine	<p>↓ blootstelling aan warfarine S-warfarine is een CYP2C9-substraat.</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan S-warfarine met 74%.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van rifampicine kan de bloedspiegels van coumarine-anticoagulantia verlagen. Het wordt aanbevolen om de protrombinetijd dagelijks of zo vaak als nodig te meten en waar nodig de dosis aan te passen.</p>
Clopidogrel	<p>↑ blootstelling aan actieve metaboliet</p>	<p>Rifampicine is een sterke CYP2C19-inductor en leidt tot zowel een verhoogde spiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel als een remming van de bloedplaatjes, wat voornamelijk het risico op bloedingen zou kunnen versterken. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van clopidogrel en rifampicine afgeraden te worden.</p>
antiaritmica zoals disopyramide, mexiletine, kinidine, propafenon, tocaïnide	<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</p>

		<p>mogelijk een andere stof.</p> <p>Monitor serum-kinidineconcentraties en het klinisch effect, pas de dosering aan indien nodig.</p>
Bètablokkers zoals propranolol en metoprolol	<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>	Mogelijk moet de dosis worden aangepast.
calciumkanaalblokkers zoals diltiazem, nifedipine, verapamil en amlodipine	<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>
Hartglycosiden zoals digoxine	<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>	Bewaken van aritmiecontrole, tekenen en symptomen van hartfalen en serumdigoxineconcentraties.
enalapril	<p>↓ blootstelling aan actieve metaboliëten van enalapril</p> <p>In één gedocumenteerd geval waarbij de</p>	Verhoog indien noodzakelijk de dosis op geleide van de bloeddruk van de patiënt.

	<p>patiënt gelijktijdig rifampicine en enalapril gebruikte resulteerde dit in verlaagd serumniveau van enalapriilaat, de actieve metabooliet van enalapril.</p>	
losartan	<p>↓ blootstelling aan losartan en de actieve metabooliet</p> <p>Losartan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4 naar een actieve metabooliet, 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>
Narcotica		
narcotische analgetica	<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 C_{max} 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</p> <p>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. 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</p>

		te verhogen.
systemische hormonale anticonceptiva waaronder oestrogenen en progestagenen	↓ blootstelling aan anticonceptiva	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).
levothyroxine	↓ blootstelling aan levothyroxine 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 TSH-concentratie nam af naar een normale waarde 9 dagen na stopzetting van de rifampicine.	TSH-spiegels moeten worden gecontroleerd en de dosis levothyroxine dient dienovereenkomstig te worden aangepast.
Psychotrope middelen		
antipsychotica (bijv. haloperidol)	↓ blootstelling aan haloperidol De gelijktijdige toediening van rifampicine aan schizofrene patiënten die werden behandeld met haloperidol, verlaagde de dalspiegel van haloperidol met maximaal 70%.	De werkzaamheid van haloperidol en quetiapine moet worden gecontroleerd en de dosis moet zo nodig worden verhoogd.
barbituraten	↓ blootstelling aan barbituraten 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.	Het resultaat van gelijktijdig gebruik controleren en bewust zijn van de mogelijke noodzaak om de doses van één of beide geneesmiddelen te verhogen.
benzodiazepinen zoals diazepam	↓ blootstelling aan diazepam Rifampicine 600 en 1200 mg per dag verhoogde de klaring van diazepam met respectievelijk 60% en 98%.	Controleer op gebrek aan werkzaamheid van benzodiazepine. Een verhoogde dosis diazepam kan nodig zijn.
Benzodiazepine-gerelateerde middelen zoals zopiclon en zolpidem	↓ blootstelling aan zopiclon en zolpidem Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan zopiclon met 82% en aan zolpidem met 27%.	Gelijktijdig gebruik met zolpidem wordt niet aanbevolen. De werkzaamheid van zopiclon moet worden gecontroleerd. Mogelijk is er een verhoogde dosis zopiclon nodig.

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>	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.
Middelen bij diabetes		
Sulfonylureumderivaten, zoals tolbutamine, glimepiride en repaglinide	<p>↓ blootstelling aan sulfonylurea</p> <p>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>	Bloedglucosespiegels en klinische respons moeten gecontroleerd worden. Doseringaanpassing voor sulfonylureum gebaseerd op bloedglucosecontrole.
Thiazolidinedionen: rosiglitazon	<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>	Nauwlettende controle van de bloedglucosespiegels moet worden overwogen en er kan een dosisaanpassing nodig zijn. De dosis thiazolidinedionen kan dienovereenkomstig worden verhoogd.
Immunosuppressiva		
corticosteroiden	<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</p>	Controleer de effecten van gelijktijdig gebruik om de werkzaamheid van corticosteroiden te waarborgen en dienovereenkomstig de dosis corticosteroiden te verhogen.

	<p>gelijktijdige rifampicine ontvingen, werd prednisolon AUC verminderd met 48% tot 66% en verhoogde de klaring met 45% tot 91%.</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>
Overig		
<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 5-HT₃-receptor antagonisten: ondansetron</p>	<p>↓ blootstelling aan ondansetron</p> <p>Ondansetron wordt door meerdere CYP-enzymen gemetaboliseerd.</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</p>	<p>Het effect van ondansetron moet worden gecontroleerd. Een dosisverhoging kan noodzakelijk zijn.</p>

	ondansetron werd verlaagd van 60% naar 40%.	
Statinen, zoals simvastatine en fluvastatine	<p>↓ blootstelling aan simvastatine</p> <p>Simvastatine is een klinische-indexsubstraat 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-pass-effect van simvastatine in de darmen en de lever.</p>	Monitor lipiden spectrum. Aanpassing van de dosis kan nodig zijn.
irinotecan	<p>↓ blootstelling aan actieve irinotecanmetaboliet</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 metaboliet van irinotecan (AUC) met 20% en aan de glucuronidemetaboliet met 58,8%, mogelijk via inductie van CYP3A4.</p>	De combinatie moet worden vermeden.
riluzol	↓ blootstelling aan riluzol	Controleer gelijktijdig gebruik op een verlaging van de werkzaamheid van riluzol en overweeg aanpassing van de dosis riluzol indien aangegeven.
theofylline	<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%, terwijl de blootstelling (AUC) aan theofylline werd verminderd met 27% en de halfwaardetijd afnam met 30%.</p>	Controleer de serumtheofyllineconcentraties, verhoog de dosering indien nodig.

↓ : afname; ↑ : toename

Invloed van andere geneesmiddelen op rifampicine

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

Wanneer de twee geneesmiddelen atovaquone en rifampicine gelijktijdig werden ingenomen, werden afgenomen concentraties atovaquone en verhoogde concentraties rifampicine waargenomen.

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 en borstvoeding

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 Rifadin alleen worden gebruikt indien het strikt noodzakelijk is de patiënt te behandelen.

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

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 borstvoeding worden gehandhaafd.

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

Gezien de omstandigheden waaronder dit geneesmiddel wordt toegepast zijn waarschuwingen niet van belang.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en 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

Vaak:

- Hoofdpijn, duizeligheid.

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, hemorragie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend:

- Dyspneu, piepen, verkleurd sputum.
- Interstitiële longziekte (inclusief pneumonitis).

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, cholestasis (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend:

- Erythema multiforme, acute gegeneraliseerde exantheemateuze 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.

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend:

- Acuut 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

Zeer vaak:

- Pyrexia, rillingen.

Vaak:

- Paradoxe geneesmiddelenreactie (herhaling of optreden van nieuwe symptomen van tuberculose, fysieke en radiologische symptomen bij een patiënt die eerder verbetering had laten zien met een geschikte antituberculosebehandeling, wordt een paradoxale reactie genoemd, die wordt gediagnosticeerd na het uitsluiten van een slechte therapietrouw van de patiënt, resistentie tegen geneesmiddelen, bijwerkingen van antituberculaire therapie en secundaire bacteriële/schimmelinfecties.)*

Niet bekend:

- Oedeem.

* Incidentie van paradoxale geneesmiddelenreactie: Een lagere frequentie van 9,2% (53/573) wordt gerapporteerd (gegevens tussen oktober 2007 en maart 2010) en een hogere frequentie van 25% (19/76) wordt gerapporteerd (gegevens tussen 2000 en 2010).

Onderzoeken

Vaak:

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

Niet bekend:

- Bloeddruk daling, bloed creatinine verhoogd, leverenzym verhoogd.
Flebitis, pijn op de plaats van de injectie (bij intraveneuze toediening).

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 aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de 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.

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: J04AB02

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 Gram-positieve 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.

Resistentiemechanismen

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 gegevens

Na intraveneuze toediening worden de maximale bloedspiegels tegen het einde van de infusie bereikt en deze zijn van dezelfde orde van grootte als de bloedspiegels 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 cerebrosпинаalvocht 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 desacetyl-rifampicine. Dit afbraakproduct 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 traden na toediening van hoge doseringen specifieke embryotoxische effecten op.

Genotoxiciteit

In verscheidene kortdurende in vitro en in vivo testen induceerde rifampicine geen mutagene effecten. In humane volbloedkweken werd een significante toename van het aantal chromosomale afwijkingen aangetroffen. In beenmergcellen van de muis zijn sister chromatid exchanges waargenomen. Ook werd in spermatocyten van muizen een verhoogde incidentie van chromosomale aberraties waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Rifadin poeder voor infusievloeistof 600 mg:
Natriumsulfoxylaatformaldehyde
Natriumhydroxide.

Ampul met oplosmiddel:
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Intraveneuze oplossingen die natriumbicarbonaat bevatten en/of natriumlactaat zijn onverenigbaar met rifampicine en mogen dus niet worden gebruikt.
Andere geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig met het infuus worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De preparaten mogen na de op de verpakking aangegeven vervaldatum niet meer worden gebruikt.
Het verdunde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 8 uur bij 25°C als het verdund is met 5% glucose oplossing voor infusie of 6 uur bij 25°C als het verdund is met 0,9% NaCl oplossing voor infusie.
Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/reconstitueren/verdunnen microbiologische contaminatie uitsluit. In dit laatste geval is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rifadin poeder voor infusievloeistof wordt geleverd in een glazen flacon van 20 ml van 600 mg rifampicine met een begeleidende ampul à 10 ml oplosmiddel (pyrogeenvrij water). De flacon is voorzien van een blauw plastic kapje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Rifadin poeder voor infusievloeistof bestaat uit een flacon met 600 mg rifampicine en een ampul met 10 ml oplosmiddel. De flacon is voorzien van een blauw plastic kapje. Het Rifadin druppelinfuus wordt als volgt bereid:

1. Verwijder met een injectiespuit al het oplosmiddel uit de ampul.
2. Verwijder het plastic kapje met de duim van de flacon.
3. Injecteer het oplosmiddel volledig in de flacon.
4. Schud de flacon goed gedurende 30 seconden.
5. Verwijder de aldus verkregen 10,56 ml rifampicine oplossing met een injectiespuit uit de flacon.
6. De concentratie van een zorgvuldig bereide oplossing bevat 56,8 mg/ml rifampicine. Voeg de oplossing toe aan 500 ml van een 5% glucose oplossing of een 0,9% NaCl oplossing.

De aanbevolen infusietijd bedraagt 1 - 3 uur.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

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

RVG 08755.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 1982
Datum van laatste verlenging: 28 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 23 februari 2022.