

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rifinah 300 mg/150 mg, filmomhulde tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rifinah 300 mg/150 mg is een combinatiepreparaat met als werkzame bestanddelen rifampicine en isoniazide. Rifinah 300 mg/150 mg bevat 300 mg rifampicine en 150 mg isoniazide per dragee.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rifinah 300 mg/150 mg filmomhulde tabletten zijn staafvormig en oranje van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alle vormen van tuberculose veroorzaakt door mycobacteriën die gevoelig zijn voor rifampicine en isoniazide.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rifinah 300 mg/150 mg filmomhulde tabletten met 300 mg rifampicine en 150 mg isoniazide.

Dosering

Therapie advies voor de verschillende patiëntengroepen:

Volwassenen	Aanbevolen doses per dag		Doseringsschema bij Rifinah 300 mg/150 mg
	rifampicine in mg	isoniazide in mg	
< 50 kg	450	300	
≥ 50 kg	600	300	2 x 300/150 1 dd

Kinderen lichter dan 50 kg:

Rifinah 300 mg/150 mg filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor gebruik door kinderen lichter dan 50 kg. De voorkeur wordt gegeven aan de toepassing van enkelvoudige preparaten (bijvoorbeeld in de vorm van een suspensie).

Patiënten met nierfunctiestoornissen:

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen (in het bijzonder bij chronisch alcoholisme of levercirrose) dienen rifampicine en isoniazide als afzonderlijke preparaten en alleen in geval van noodzaak, onder streng medisch toezicht te worden toegediend. Er kan worden overgegaan op Rifinah 300 mg/150 mg wanneer zowel isoniazide als rifampicine goed worden verdragen in een dosering die kan worden gerealiseerd met Rifinah 300 mg/150 mg filmomhulde tabletten (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Rifinah 300 mg/150 mg dient 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden. Indien het innemen op de nuchtere maag maagdarmsbezwaren veroorzaakt, kan toediening direct na de maaltijd worden overwogen, rekening houdend met de verminderde absorptie onder invloed van voedsel.

De behandeling van ernstig zieke patiënten vindt gewoonlijk klinisch plaats.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de ziekte. De benodigde behandelingsduur kan 9 - 12 maanden bedragen. De vermelde doseringsschema's betreffen behandeling in zogenaamde continue therapie.

Combinatie van Rifinah 300 mg/150 mg met andere tuberculostatika is mogelijk.

Gelijktijdige toediening van pyridoxine (vitamine B6) wordt aangeraden (volwassenen: 20 mg/dag, kinderen: 10 mg/dag).

Pyridoxine profylaxe (tot maximaal 50 mg per dag) dient te worden toegepast bij volwassenen met een isoniazidedosering hoger dan 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, bij langzame acetylerders, bij nierpatiënten, bij diabetici, bij ouderen, bij alcoholisten en bij ondervoede kinderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor rifampicine of andere rifamycinen of overgevoeligheid voor overige bestanddelen van het preparaat.
- Porfyrie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min (zie rubriek 4.4).
- Een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde hepatitis en acute leverziekten ongeacht hun oorsprong.
- Gelijktijdige behandeling met voriconazole en protease remmers, met uitzondering van ritonavir indien toegediend als volledige dosering of 600 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met lurasidon (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Van toepassing op rifampicine

Er zijn meldingen geweest van interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis bij patiënten die rifampicine 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 rifampicine 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 bekende acetyleringsfenotypes dienen patiënten met een extreem snel of extreem langzaam acetyleringsvermogen de twee componenten afzonderlijk te ontvangen om dosisaanpassing van isoniazide mogelijk te maken.

De behandeling met Rifinah 300 mg/150 mg 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 zijn die rifampicine in uitzonderlijke gevallen kan uitlokken. Patiënten die zulke complicaties ontwikkelen dienen nooit meer met rifampicine behandeld te worden.

De behandeling met Rifinah 300 mg/150 mg dient gestopt worden als zich andere signalen van overgevoeligheid voordoen, zoals koorts of huidreacties. Om veiligheidsredenen dient de behandeling niet voortgezet te worden met rifampicine.

Er zijn gevallen van ernstige huidreacties gemeld bij het gebruik van isoniazide, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), soms met fatale afloop. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de signalen en symptomen, en dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op huidreacties. Als zich signalen of symptomen van SJS of TEN ontwikkelen (bijvoorbeeld progressieve huiduitslag, vaak met blaren, of lesies van de mucosa) moet de patiënt worden geadviseerd om direct contact op te nemen met de behandelend arts. Het gebruik van isoniazide moet permanent worden gestopt als er geen andere etiologie voor de signalen en symptomen kan worden vastgesteld.

Ernstige, systemische overgevoelighedsreacties, 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 Rifinah 300 mg/150 mg moet worden gestopt als er geen andere etiologie voor de signalen en symptomen kan worden vastgesteld.

Paradoxe geneesmiddelenreactie

Na aanvankelijke verbetering van tuberculose onder behandeling met Rifinah, 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).

Gevalen 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.

Rifinah 300 mg/150 mg wordt niet aanbevolen bij kinderen onder de 6 jaar wegens risico op aspiratie.

Rifinah 300 mg/150 mg is geen geschikte doseringsvorm voor gebruik bij de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 20 kg.

Voorzorgen

Bij het gebruik van Rifinah 300 mg/150 mg gelden dezelfde voorzorgen als de voorzorgen die van toepassing zijn op de toediening van rifampicine en isoniazide als individuele geneesmiddelen.

Patiënten moeten worden ontraden de behandeling te onderbreken.

Verminderde leverfunctie, ondervoeding, alcoholisme

Rifampicine en isoniazide worden gemetaboliseerd in de lever. Verhoogde transaminase niveaus boven de normale bovengrens (ULN, upper limit of normal) komen algemeen voor.

Leverdisfunctie kan optreden in de eerste weken van de behandeling, maar de leverfunctie keert gewoonlijk spontaan terug op het normale niveau, zonder onderbreking van de behandeling, en over het algemeen rond de derde behandelingsmaand.

Bij rifampicine komen klinische icterus of een aanwijzing voor hepatitis zelden voor, hoewel enige toename van leverenzymen gebruikelijk is. Bij patiënten die zowel isoniazide als rifampicine nemen, suggereert een cholestatisch beeld met verhoogd basische fosfatase dat rifampicine de veroorzaker is, terwijl een toename in transaminasen veroorzaakt wordt door of isoniazide of rifampicine of de combinatie van beide middelen.

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met voorzichtigheid en onder strikt medisch toezicht behandeld te worden. Bij deze patiënten dient zorgvuldige controle van de leverfunctie, met name serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT/ALAT) en serumglutamaatoxaalacetaat-transaminase (SGOT/ASAT), uitgevoerd te worden vóór aanvang van de therapie. Controle dient vervolgens wekelijks of om de twee weken herhaald te worden gedurende de behandeling. Indien zich signalen van leverbeschadiging voordoen, dient de behandeling met Rifinah 300 mg/150 mg te worden gestopt.

Gevalen 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 Rifinah worden gestopt.

Een gematigde toename van 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 worden beschouwd.

Onderbreking van de behandeling met isoniazide wordt aanbevolen als icterus wordt waargenomen of als transaminasen 3 maal de ULN overschrijden. Het vaste combinatieproduct Rifinah 300 mg/150 mg dient vervangen te worden door formuleringen van de individuele componenten rifampicine en isoniazide om behandeling in dergelijke klinische omstandigheden mogelijk te maken.

Terugtrekking van rifampicine wordt alleen aanbevolen als de leverfunctie niet terugkeert tot het normale niveau of als transaminasen 5 maal de ULN overschrijden. Het vaste combinatieproduct Rifinah 300 mg/150 mg dient vervangen te worden door formuleringen van de individuele componenten om behandeling in dergelijke klinische omstandigheden mogelijk te maken.

Het gebruik van isoniazide dient zorgvuldig gevolgd te worden bij patiënten met een chronische leverziekte. Ernstige en soms fatale hepatitis veroorzaakt door isoniazide kan voorkomen en kan zich zelfs na vele maanden van behandeling ontwikkelen. Hepatotoxiciteit samenhangend met isoniazide therapie (vermoedelijk veroorzaakt door de metabool diacetylhydrazine) komt zelden voor in patiënten tot 20 jaar, maar is gebruikelijker op hogere leeftijd en treft tot 3% van de patiënten boven de 50 jaar. De incidentie van ernstige hepatotoxiciteit kan verminderd worden door zorgvuldige bewaking van de leverfunctie.

Patiënten dienen bewaakt te worden met het oog op het optreden van voortekenen van hepatitis, zoals vermoeidheid, zwakte, malaise, anorexie, misselijkheid of braken. Als deze symptomen zich voordoen of als signalen van leverbeschadiging worden waargenomen, dan dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet. Voortgezet gebruik van Rifinah 300 mg/150 mg bij deze patiënten kan een ernstiger vorm van leverbeschadiging veroorzaken.

Bij patiënten met chronische leverziekten, bij chronische alcoholici en bij ondervoede patiënten moet het therapeutische nut van de behandeling met Rifinah 300 mg/150 mg afgewogen worden tegen de mogelijke risico's. Als de antituberculose behandeling noodzakelijk wordt geacht, zou de dosering van

rifampicine en isoniazide aanpassing kunnen behoeven. Rifinah 300 mg/150 mg dient bij dergelijke patiënten niet gebruikt te worden, omdat het alleen mogelijk is de dosering aan te passen door rifampicine en isoniazide afzonderlijk toe te dienen.

Bij ondervoede of oudere patiënten kan pyridoxine (vitamine B6) suppletie nuttig zijn, aangezien isoniazide in hoge doses kan leiden tot pyridoxine (vitamine B6) deficiëntie.

Cerebellair syndroom

Cerebellair syndroom (waaronder cerebellaire ataxie, dysdiadochokinesie, spraakstoornis, evenwichtsstoornissen, nystagmus, dysmetrie) is gemeld bij het gebruik van isoniazide, voornamelijk bij patiënten met chronische nierziekte (zie rubriek 4.8). Het verdwijnen van de symptomen van het cerebellair syndroom is waargenomen na stopzetting van de behandeling met of zonder corrigerende behandeling. Daarom moet de zorgverlener bepalen of dosisonderbreking en/of dosisverlaging van isoniazide vereist is.

Verminderde nierfunctie

Bij ernstige nierinsufficiëntie kan de eliminatie van isoniazide vertraagd zijn. Dit leidt tot een hogere systemische blootstelling, wat kan resulteren in een toename van bijwerkingen.

Rifinah 300 mg/150 mg dient met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 25-60 ml/min).

Hematologie

Het volledige bloedbeeld dient gecontroleerd te worden tijdens langdurige behandeling en bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Rifampicine dient permanent teruggetrokken te worden indien zich trombocytopenie of purpura voordoen.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus kan moeilijker te reguleren zijn wanneer deze patiënten met isoniazide worden behandeld.

Epilepsie

Patiënten die leiden aan convulsieve stoornissen dienen onder speciaal toezicht gehouden te worden tijdens behandeling met Rifinah 300 mg/150 mg vanwege de neurotoxische effecten van isoniazide.

Neuropathie

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten met perifere neuritis. Regelmatig neurologisch onderzoek is noodzakelijk, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik. Het gebruik van pyridoxine (vitamine B6) kan neuropathie als gevolg van isoniazide behandeling voorkomen of verminderen, met name bij oudere en ondervoede patiënten. Pyridoxine dient gegeven te worden overeenkomstig officiële richtlijnen.

Anticonceptie

Niet-hormonale contraceptieve middelen moeten worden gebruikt om een mogelijke zwangerschap tijdens de behandeling met rifampicine te voorkomen (zie rubriek 4.5).

Alcohol

Patiënten dienen geen alcohol te gebruiken als ze behandeld worden met Rifinah 300 mg/150 mg.

Laboratoriumtesten

Volledig bloedbeeld en leverfunctietesten (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT) dienen uitgevoerd te worden vóór en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling.

Co-medicatie

Rifampicine heeft een sterk inducerend effect op het cytochroom P450 systeem. Het kan het metabolisme van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen doen toenemen, wat resulteert in subtherapeutische plasmaspiegels en uitblijven van effect. Geneesmiddelen die via levermetabolisme worden uitgescheiden, dienen alleen gelijktijdig met Rifinah 300 mg/150 mg te worden gebruikt, als

de plasmaspiegel of de klinische respons/bijwerkingen kunnen worden gevolgd en de dosis adequaat kan worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Gebruik van de volgende geneesmiddelen gelijktijdig met Rifinah 300 mg/150 mg wordt niet aanbevolen: nevirapine, simvastatine, orale anticonceptiva en ritonavir (indien toegediend in lage doseringen als een booster kan een aanzienlijke reductie van de plasmaconcentratie optreden) (zie rubriek 4.5).

Rifampicine 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 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).

Rifinah 300 mg/150 mg bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met rifampicine

- Farmacodynamische interacties

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 rifampicine 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: - 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 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, 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</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van voriconazol met rifampicine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met itraconazol</p>

Caspofungine	<p>ketoconazol met ongeveer 80%.</p> <p>Na twee weken herhaalde toediening van rifampicine waren de dalspiegels van caspofungine 30% lager dan bij volwassen proefpersonen die alleen caspofungine kregen.</p>	<p>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>
Antivirale middelen tegen hepatitis C zoals daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir	<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>
Macrolide antibiotica, zoals claritromycine en telithromycine	<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>
Fluoroquinolonen	<p>↓ blootstelling aan fluoroquinolonen</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>	<p>Het effect van moxifloxacin moet worden gemonitord.</p>
Atovaquone	<p>Gelijktijdige toediening van rifampicine en atovaquone resulteerde in verlaagde plasmaconcentratie</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van atovaquone met rifampicine wordt niet aanbevolen.</p>

	atovaquone (ca. 50%) en verhoogde concentraties rifampicine (ca. 37%).	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 hydroxylaminemetabooliet, verantwoordelijk voor bijwerkingen zoals methemoglobinemie, hemolytische anemie, agranulocytose en hemolyse.</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</p>	Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

	<p>(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>	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.
Clopidogrel	↑ blootstelling aan actieve metaboliet	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.
antiaritmica zoals disopyramide, mexiletine, kinidine, propafenon, tocaïne	<p>↓ blootstelling aan antiaritmica</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan mexiletine met 41%, aan kinidine met ongeveer 80%, aan propafenon met 87% en aan tocaïne 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>
Bètablokkers zoals propranolol en	↓ blootstelling aan bètablokkers	Mogelijk moet de dosis worden aangepast.

metoprolol	Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan metoprolol met 33% en verhoogde de klaring van propranolol met 169%.	
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 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>	Verhoog indien noodzakelijk de dosis op geleide van de bloeddruk van de patiënt.
losartan	<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</p>	De klinische relevantie hiervan is onduidelijk. Het effect van losartan moet worden gecontroleerd.

	<p>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>	
Narcotica		
narcotische analgetica	<p>↓ blootstelling aan narcotische analgetica 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>	Het analgetische effect van morfine moet worden gecontroleerd en de doses morfine moeten tijdens en na de behandeling met rifampicine worden aangepast.
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>	Dosisverhoging kan noodzakelijk zijn. Ontwenningverschijnselen moeten gecontroleerd worden.
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>	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	<p>↓ blootstelling aan levothyroxine</p> <p>Rifampicine 600 mg per dag werd toegediend aan een patiënt die voorheen was behandeld met</p>	TSH-spiegels moeten worden gecontroleerd en de dosis levothyroxine dient dienovereenkomstig te worden aangepast.

	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.	
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>	De werkzaamheid van haloperidol en quetiapine moet worden gecontroleerd en de dosis moet zo nodig worden verhoogd.
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>	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	<p>↓ blootstelling aan diazepam</p> <p>Rifampicine 600 en 1200 mg per dag verhoogde de klaring van diazepam met respectievelijk 60% en 98%.</p>	Controleer op gebrek aan werkzaamheid van benzodiazepine. Een verhoogde dosis diazepam kan nodig zijn.
Benzodiazepine-gerelateerde 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>	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.
lurasidon	<p>↓ blootstelling aan lurasidon</p>	Er is aangetoond dat rifampicine 600 mg de blootstelling aan lurasidon

		<p>aanzienlijk vermindert in vergelijking met het gebruik van alleen lurasidon.</p> <p>Lurasidon mag niet gelijktijdig met rifampicine worden toegediend (zie rubriek 4.3).</p>
Middelen bij diabetes		
<p>Sulfonylureumderivaten, zoals tolbutamine, glimepiride en repaglinide</p>	<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>	<p>Bloedglucosespiegels en klinische respons moeten gecontroleerd worden.</p> <p>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>
Immunosuppressiva		
<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</p>	<p>Controleer de serum ciclosporine concentraties en de effecten. Het kan nodig zijn om de dosis ciclosporine</p>

	<p>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>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 antagonist: 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 ondansetron werd verlaagd van 60% naar 40%.</p>	<p>Het effect van ondansetron moet worden gecontroleerd. Een dosisverhoging kan noodzakelijk zijn.</p>
<p>Statinen, zoals simvastatine en fluvastatine</p>	<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</p>	<p>Monitor lipiden spectrum. Aanpassing van de dosis kan nodig zijn.</p>

	<p>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>	
irinotecan	<p>↓ blootstelling aan actieve irinotecanmetabooliet</p> <p>Irinotecan wordt uitgebreid gemetaboliseerd door verschillende enzymsystemen, 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 glucuronidemetaooliet met 58,8%, mogelijk via inductie van CYP3A4.</p>	De combinatie moet worden vermeden.
riluzol	<p>↓ blootstelling aan riluzol</p>	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.
mifepriston	<p>↓ blootstelling aan mifepriston</p> <p>Er is aangetoond dat Rifampicine de blootstelling (AUC) van mifepriston met een factor 6,3 verlaagd en de metaboolieten ervan 22-hydroxymifepriston en N-demethylmifepriston met respectievelijk een factor 20 en een factor 5,9.</p>	Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet de dosis mifepriston worden verhoogd.

	Daarom kan een verminderde werkzaamheid worden verwacht wanneer mifepriston gelijktijdig met Rifampicine wordt toegediend.	
--	--	--

↓ : afname; ↑ : toename

Isoniazide remt het metabolisme van enkele geneesmiddelen wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties.

Bovendien worden sommige geneesmiddelen tegenovergesteld beïnvloed door rifampicine en isoniazide, bijvoorbeeld fenytoïne, warfarine en theofylline. Het netto effect kan niet voorspeld worden en kan veranderen in de tijd.

Geneesmiddelen die via metabolisme worden geëlimineerd dienen alleen gelijktijdig met Rifinah 300 mg/150 mg te worden gebruikt als de plasmaconcentraties of de klinische respons/bijwerkingen gevolgd kunnen worden en de dosis adequaat kan worden aangepast. Controle dient regelmatig uitgevoerd te worden tijdens de behandeling met Rifinah 300 mg/150 mg en gedurende 2-3 weken na het stoppen van de behandeling.

De enzyminducerende effecten van rifampicine bereiken een piek binnen 10 dagen en nemen geleidelijk af over een periode van 2 of meer weken na het stoppen van de rifampicine behandeling. Deze factoren moeten in acht genomen worden als de dosis van andere geneesmiddelen wordt verhoogd tijdens de behandeling met Rifinah 300 mg/150 mg.

- Invloed van andere geneesmiddelen op rifampicine

Antacida verminderen de biologische beschikbaarheid van rifampicine en isoniazide. Om deze interactie te voorkomen dient Rifinah 300 mg/150 mg tenminste 1 uur voor het antacidum ingenomen te worden.

Corticosteroïden kunnen de plasmaspiegels van isoniazide verlagen door verhoging van zijn metabole en/of renale klaring.

De invloed van Rifinah 300 mg/150 mg op de concentraties van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen in aanmerking nemende zijn de aanbevelingen als volgt:

- Interacties met rifampicine:
 - Gelijktijdige toediening van rifampicine en atovaquone resulteerde in verlaagde plasmaconcentratie atovaquone (ca. 50%) en verhoogde concentraties rifampicine (ca. 37%).
 - Gebruik van de volgende geneesmiddelen gelijktijdig met Rifinah 300 mg/150 mg vereisen voorzorgen bij gebruik door het monitoren van specifieke parameters of door klinische bewaking: buspiron, carvedilol (vanwege zijn gebruik bij hartinsufficiëntie en zijn kleine therapeutische breedte bij deze indicatie), immunosuppressiva (zoals sirolimus), clozapine, terbinafine, tiagabine, , zaleplon, carbamazepine, digitalis, , p-aminosalicylzuur, cimetidine, etorocoxib, rofecoxib, imidapril, tropisetron.
 - 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).

Interacties met isoniazide

- Gebruik van de volgende geneesmiddelen gelijktijdig met Rifinah 300 mg/150 mg vereisen voorzorgen bij gebruik door het monitoren van specifieke parameters of door klinische bewaking: gehalogeneerde vluchtige anaesthetica, glucocorticosteroiden, ketoconazol, fenytoïne, pyrazinamide, stavudine, carbamazepine, benzodiazepines, ethosuximide, theofylline.

Interacties met voedsel

Voedsel met een hoog gehalte tyramine of histamine dient vermeden te worden. Isoniazide kan monoamine-oxidase en diamine-oxidase remmen. Inname van voedsel dat tyramine (bijvoorbeeld kaas, rode wijn) of histamine (bijvoorbeeld tonijn) bevat, kan leiden tot hoofdpijn, hartkloppingen, blozen enzovoorts.

Interacties met diagnostische - en laboratoriumtesten

Rifampicine kan de galuitscheiding van contrastmedia vertragen tijdens radiografisch galblaasonderzoek.

Microbiologische methoden toegepast voor de bepaling van plasmaconcentraties van foliumzuur en cyanocobalamine (vitamine B12) kunnen niet gebruikt worden tijdens rifampicinebehandeling, omdat rifampicine in competitie is met bilirubine en broomsulfaleïne. Om vals positieve reacties te voorkomen dient de broomsulfaleïne test de ochtend voor toediening van rifampicine uitgevoerd te worden.

Andere interacties

Oraal tyfusvaccin kan geïnactiveerd worden door gelijktijdig antibioticagebruik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Behandeling dient van geval tot geval overwogen te worden nadat het voordeel van de geneesmiddelcombinatie is beoordeeld. Rifinah 300 mg/150 mg kan dus tijdens de zwangerschap worden gegeven als geoordeeld is dat het mogelijk voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijk risico voor de foetus.

Rifampicine

Uit beperkte klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen werd geen toename in het aantal foetale afwijkingen gevonden. Rifampicine passeert de placenta. Toediening van rifampicine tijdens de laatste paar weken van de zwangerschap kan postnatale bloedingen veroorzaken bij de moeder en de pasgeborene. Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond bij doses ≥ 150 mg/kg (zie rubriek 5.3).

Isoniazide

Op basis van een grote hoeveelheid gegevens is niet waargenomen dat aangeboren afwijkingen vaker voorkomen dan mag worden verwacht in de normale populatie. Isoniazide passeert de placenta. Isoniazide vermindert de biologische beschikbaarheid van vitamine B6. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het risico op hepatotoxiciteit door isoniazide is mogelijk verhoogd in zwangere vrouwen.

In geval van blootstelling tijdens het derde trimester wordt toediening van oraal fytomenadion (vitamine K) gedurende de laatste maand van de zwangerschap aan de moeder en bij de bevalling aan de pasgeborenen aanbevolen, omdat rifampicine kan leiden tot moederlijke of neonatale bloedingen.

Suppletie van pyridoxine (vitamine B6) wordt aanbevolen gedurende de zwangerschap, omdat isoniazide de biologische beschikbaarheid van vitamine B6 vermindert.

Rifampicine en isoniazide gaan over in moedermelk, maar er zijn geen nadelig effecten op zuigelingen waargenomen. Borstvoeding wordt echter niet aangeraden vanwege de theoretische mogelijkheid op neurotoxische effecten van isoniazide.

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

De patiënt moet goed worden geïnformeerd over bijwerkingen van isoniazide op het centrale zenuwstelsel. Deze bijwerkingen kunnen de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken beïnvloeden. Dergelijke activiteiten worden ontraden bij het optreden van dergelijke bijwerkingen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder vermeld in volgorde van systeem-orgaan klasse en frequenties. 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- Rifampicine:

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*
- Gynaecomastie.

* 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.
- Cerebellair syndroom, waaronder cerebellaire ataxie, dysdiadochokinesie, evenwichtsstoornissen, nystagmus, spraakstoornis, dysmetrie (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Niet bekend:

- Traanverkleuring.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend:

- Shock, overmatig blozen, vasculitis, bloeding.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend:

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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 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.

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

Zeer vaak:

- Pyrexia, rillingen.

Niet bekend:

- Porfyrie (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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 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:

- Bloeddrukdaling, bloed creatinine verhoogd, leverenzym verhoogd

- Isoniazide

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- Agranulocytose.

Niet bekend:

- Trombocytopenie*, eosinofilie, anemie, erythrocytaire aplasie.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

- Bronchospasmen of longbeschadiging (als gevolg van vasculitis), glomerulonefritis, urineretentie, anafylactische reacties.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend:

- Isoniazide verstoort mogelijk het levermetabolisme van een aantal hormonen waardoor menstruatiestoornissen, gynaecomastie, het syndroom van Cushing, pubertas praecox en moeilijk te reguleren diabetes zouden kunnen ontstaan.

Voedings- en stofwisselingsaandoeningen

Niet bekend:

- Verstoringen van het pyridoxine metabolisme, pellagra.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden:

- Slaperigheid, stupor, ataxie, optische neuritis en atrofie, toxische encefalopathie en toxische psychose, convulsies, stemmingsstoornissen, cognitieve aandoeningen, geheugenstoornissen.

Niet bekend:

- Polyneuropathie*.

* zich uitend in paresthesieën, spierzwakte en verlaagde peesreflexen etc. De incidentie is hoger bij langzame acetyleerders.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend:

- Vasculitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend:

- Pancreatitis, droge mond, misselijkheid, buikpijn, braken.

Lever en galaandoeningen

Soms:

- Hepatitis (zie rubriek 4.4)*.

* ernstig en soms fataal, vooral bij ouderen en alcoholici.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden:

- Toxische epidermale necrolyse, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom) (zie rubriek 4.4), Stevens-Johnson-syndroom.

Niet bekend:

- Exantheem, rash, acne, exfoliatieve dermatitis, pemphigus.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- Lupus Erythematodes en verwante aandoeningen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:

- Koorts.

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

Rifampicine

Toxiciteit: de symptomen en gevolgen van overdosering zijn variabel, zoals blijkt uit de praktijk. Doseringen van 15 g en 60 g bij volwassenen resulteerden in fatale afloop, terwijl doses van 9 g bij volwassenen resulteerden in ernstige intoxicatie en doses van 12 g bij adolescenten resulteerden in matige intoxicatie.

Symptomen: maagdarmklachten, braken, zweten, dyspneu, toevallen, nierfalen, leveraantasting, verminderd bewustzijn, gegeneraliseerde pruritis. Roodoranje verkleuring van huid en urine, gezichtsoedeem. Mogelijk longoedeem.

Behandeling: indien aangewezen, maaglediging (binnen 1 uur na ingestie), herhaalde doses actieve kool.
Symptomatische behandeling. Dialyse kan vereist zijn in geval van nierfalen.

Isoniazide

Toxiciteit: de toxiciteit wordt versterkt door alcohol. De letale dosis is 80-150 mg/kg lichaamsgewicht. Een dosis van 5 g aan een 15-jarige resulteerde in een dodelijke intoxicatie. Een dosis van 900 mg aan een 8-jarige resulteerde in gematigde intoxicatie. Een dosis van 2 - 3 g aan een 3-jarige resulteerde in ernstige intoxicatie. Een dosis van 3 g aan een 15-jarige en doses van 5 - 7,5 g aan volwassenen resulteerden in extreem ernstige intoxicatie.

Symptomen: typische symptomen zijn toevallen en metabole acidose, ketonurie, hyperglykemie. Verder: periorbitale myoclonus, duizeligheid, tinnitus, tremor, hyperreflexie, paresthesiën, hallucinaties, verminderd bewustzijn. Ademhalingsdepressie, apneu. Tachycardie, aritmieën, hypotensie. Misselijkheid en braken. Koorts, rhabdomyolyse, diffuse intravasale stolling, hyperglykemie, hyperkaliëmie.

Leveraantasting.

Doseringen van isoniazide boven 10 mg/kg kunnen het zenuwstelsel ongunstig beïnvloeden, bijvoorbeeld in de vorm van perifere neuropathie, en zodoende het vermogen van de patiënt om te rijden of machines te bedienen verstoren.

Behandeling: indien aangewezen, maaglediging (binnen 1 uur na ingestie en mits de patiënt geen toevallen ondervindt), actieve kool. Bloedmonsters dienen verzameld te worden voor onmiddellijke bloedgasanalyse, elektrolyten, blood urea nitrogen (BUN), glucose enzovoorts. In geval van toevallen en metabole acidose wordt pyridoxine gegeven, 1 g per g isoniazide. In geval van toevallen en een onbekende dosis wordt 5 g pyridoxine intraveneus gegeven. Bij afwezigheid van toevallen wordt profylactisch 2 – 3 g pyridoxine intraveneus gegeven. Pyridoxine dient verdund te worden om vasculaire irritatie te verminderen en wordt gedurende 30 minuten toegediend via infusiepomp of injectiespuitpomp. De dosis wordt, indien nodig, herhaald. Diazepam versterkt het effect van pyridoxine. Een hoge dosis diazepam kan ook geprobeerd worden om de toevallen te bestrijden las pyridoxine niet beschikbaar is. In ernstige gevallen is beademingstherapie aanbevolen. Correctie van metabole acidose en elektrolytenverstoringen. Zorg voor goede diurese. Hemodialyse of hemoperfusie in geval van ernstige intoxicatie. Symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen tuberculose; ATC code: J04AM02

Rifampicine is een rifamycine antibioticum. Isoniazide is een bactericide antituberculose geneesmiddel.

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*.

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.

Isoniazide oefent een bactericide effect uit op met name snel groeiende populaties van *Mycobacterium tuberculosis*. Het werkingsmechanisme is waarschijnlijk hoofdzakelijk gebaseerd op remming van de mycolzuursynthese. Mycolzuur is een belangrijk bestanddeel van de mycobacterieële celwand.

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 isoniazide ontwikkelt zich met een snelheid van 10^{-5} tot 10^{-7} in vitro. Het kan ontstaan door mutaties in diverse genen, waaronder katG, inhA, ahpC, oxyC, kasA, farA and ndh. Het resistentiemechanisme is in 10-25 % van de gevallen niet bekend.

Resistentie tegen rifampicine ontwikkelt zich minder frequent 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.

De waarschijnlijkheid om resistentie te ontwikkelen tegen zowel rifampicine als isoniazide is 1 op 10^{-14} , hetgeen zeer onwaarschijnlijk is gegeven het feit dat de ontstekingshaarden gewoonlijk $10^8 - 10^9$ bacillen bevatten. Dit vormt dan ook de rationale voor het combineren van beide middelen. Bij multidrug-resistent tuberculosis (MDR-TB) is er sprake van resistentie tegen zowel isoniazide als rifampicine en dit ontstaat gewoonlijk wanneer een isoniazide-resistente stam ook resistent wordt tegen rifampicine. Hoewel isoniazide en rifampicine al tientallen jaren wijdverspreid gebruikt worden, blijft de frequentie van het optreden van nieuwe gevallen van MDR-TB kleiner dan 4%.

Microbiologische gevoeligheid

Rifampicine in concentraties van 0,005 tot 0,2 $\mu\text{g/ml}$ remt de groei van Mycobacterium tuberculosis in vitro. Rifampicine verhoogt de in vitro activiteit van streptomycine en isoniazide tegen M. tuberculosis, maar niet die van ethambutol.

Isoniazide is bacteriostatisch voor 'sluimerende' bacteriën, maar is bactericide voor snel delende micro-organismen. De minimaal tuberculostatiese concentratie is 0,025 tot 0,05 $\mu\text{g/ml}$.

De volgend resistentieaantallen zijn waargenomen in nieuwe gevallen (nooit behandelde patiënten) in West en Centraal Europa (gegevens volgens het EuroTB project, maart 2002):

Geneesmiddel	Resistentie
Isoniazide	4,1 % (range: 0 – 9,3 %)
Rifampicine	0,7 % (range: 0 – 2,1 %)
Isoniazide en rifampicine (MDR-TB)	0,5 % (range: 0 – 2,1 %)

Extrapulmonaire tuberculose

De behandeling van extrapulmonaire tuberculose met korteduur chemotherapie wordt aanbevolen door WHO, IUATLD en verscheidene nationale commissies zoals de American Thoracic Society, hoewel er niet dezelfde soort zorgvuldig uitgevoerde trials zijn voor extrapulmonaire tuberculose als voor pulmonaire tuberculose.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Rifampicine

Rifampicine wordt goed geabsorbeerd indien ingenomen op een lege maag. De snelheid en mate van absorptie nemen af wanneer het wordt ingenomen met voedsel. Maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2 uur na toediening bereikt. Rifampicine wordt snel gedistribueerd over het lichaam. Echter, de concentratie in cerebrospinale vloeistof is in het algemeen laag, behalve bij meningitis. Het distributievolume is ongeveer 55 l. De eiwitbinding is hoog (80%). Rifampicine wordt gedesacetyleerd tot de actieve metaboliet desacetyl-rifampicine. Rifampicine en desacetyl-rifampicine worden uitgescheiden in de gal en rifampicine ondergaat een enterohepatische kringloop. Ongeveer 10% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

De eliminatie halfwaardetijd is aanvankelijk 3 tot 5 uur, afnemend tot 2-3 uur na herhaalde toediening. De eliminatiesnelheid stijgt gedurende de eerste 6 tot 10 dagen van therapie door auto-inductie van de microsomale oxidatieve leverenzymen. Na hoge doses kan de eliminatie langzamer verlopen vanwege verzadiging van de excretie via de gal.

Isoniazide

Isoniazide wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. De snelheid en mate van absorptie nemen af wanneer het wordt ingenomen met voedsel. Maximale plasmaconcentraties werden 1-2 uur na toediening bereikt. Isoniazide wordt snel verdeeld over de meeste van de lichaamsvochten en weefsels. Het verdelingsvolume is ongeveer 43 l. De eiwitbinding is zeer gering, ongeveer 0 à 10%. Isoniazide wordt geacetyleerd door N-acetyltransferase tot N-acetylisoniazide. Het wordt daarna gebiotransformeerd tot isonicotinezuur en monoacetylhydrazine. Monoacetylhydrazine wordt in verband gebracht met hepatotoxiciteit via de vorming van een reactieve intermediaire metaboliet. De acetyleringssnelheid is genetisch bepaald; langzame acetyleerders worden gekenmerkt door een relatief gebrek aan hepatisch N-acetyltransferase. Ongeveer 50 % van de Kaukasiërs en Amerikanen van Afrikaanse afkomst zijn langzame acetyleerders. De meerderheid van de eskimo's en Aziaten met Mongoolse etniciteit, zoals Japanners, Chinezen en Vietnamezen, zijn snelle acetyleerders. De halfwaardetijd ligt over het algemeen tussen 1 en 4 uur, maar kan variëren tussen 0,5 en 6 uur, afhankelijk van de acetyleringssnelheid. Ongeveer 75-95% van de dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden, voornamelijk als de inactieve metabolieten N-acetylisoniazide en isonicotinezuur.

Karakteristieken bij speciale patiëntengroepen

Rifampicine

Ingeval van verminderde nierfunctie wordt de eliminatiehalfwaardetijd bij doses boven de 600 mg per dag (10 mg/kg) verlengd. Rifampicine wordt niet geëlimineerd uit het bloed door hemodialyse. Bij patiënten met verminderde leverfunctie zijn de plasmaconcentraties verhoogd en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Voor de behandeling van patiënten met verminderde leverfunctie, zie rubriek 4.4.

Isoniazide

Bij langzame acetyleerders met ernstig verminderde nierfunctie kan accumulatie van isoniazide optreden. In dergelijke gevallen dient de serumconcentratie van isoniazide nauwlettend gecontroleerd te worden en, indien noodzakelijk, de dosering verlaagd. Bij verminderde leverfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd van isoniazide verlengd. Voor gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie, zie rubriek 4.4.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij vrouwelijke muizen werd een significante toename van hepatomen waargenomen na 1 jaar behandeling met rifampicine in hoeveelheden die equivalent waren aan 2 tot 10 maal de maximale klinische doses. Bij muizen van een andere stam en bij ratten waren carcinogeniteitsstudies negatief. Van rifampicine wordt vermoed dat het niet mutageen is in bacteriën, *Drosophila melanogaster* of muizen in vivo. Een toename van het aantal chromosomale afwijkingen werd aangetroffen wanneer bloedcel kweken werden behandeld met rifampicine. Van rifampicine is bericht dat het immunosuppressieve eigenschappen bezit bij konijnen, muizen, ratten, cavia's, humane lymfocyten in vitro en de mens.

In zwangere ratten, muizen en konijnen deed zich een specifiek embryotoxisch effect voor na doses boven de 150 mg/kg per dag. Bij ratten en muizen werd een toegenomen incidentie van spina bifida en gespleten gehemelte waargenomen binnen dezelfde dosis range.

Isoniazide heeft een zwak direct genotoxisch effect en is een promutagene substantie door de vorming van de toxische metabolieten hydrazine en acetylhydrazine via metabole activering. Chromosomale veranderingen in lymfocyten van patiënten die behandeld werden met isoniazide zijn niet beschreven, terwijl een toegenomen mate van chromosomale veranderingen is beschreven in samenhang met combinatietherapie.

Tegenstrijdige resultaten zijn gemeld over de mogelijkheid van isoniazide om teratogene effecten te induceren in diersystemen. Isoniazide kan een embryocide effect uitoefenen. Effecten op de vruchtbaarheid zijn niet geconstateerd. Beperkte gegevens wijzen uit dat isoniazide longtumoren produceert bij muizen na verscheidene manieren van toediening. Beschikbare gegevens van humane blootstelling duiden er niet op dat isoniazide carcinogeen is voor de mens bij doses toepasselijk bij de behandeling en profylaxe van tuberculose.

Bij kippenembryo's werden na toediening van isoniazide diverse afwijkingen gevonden aan het zenuwstelsel en het skelet. Deze afwijkingen konden voorkomen worden door vitamine B6 suppletie. Isoniazide was niet teratogeen bij ratten, konijnen en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E572), calciumstearaat (E572), natriumlaurylsulfaat, natriumcarboxymethylcellulose (E466), acaciahars (E414), gelatine, magnesiumcarbonaat (E504), titaandioxide (E171), kaoline (E559), talk (E553b), polyvinylpyrrolidon (E1201), siliciumdioxide (E551), glansmiddelen (waaronder bijenwas) en kleurstof E110. Rifinah 300 mg/150 mg bevat circa 180 mg saccharose per dragee.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

Rifinah 300 mg/150 mg mag na de op de verpakking aangegeven vervaldatum niet meer worden gebruikt. De houdbaarheid is 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rifinah 300 mg/150 mg wordt geleverd in dozen met 60 filmomhulde tabletten, 3 blisterverpakkingen met 20 filmomhulde tabletten elk.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rifinah 300 mg/150 mg is in het register ingeschreven onder RVG 15460.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 oktober 1994
Datum van laatste verlenging: 3 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.5: 21 augustus 2024.