SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rifocine I.V. 500 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rifamycine 50 mg per ml, als natrium rifamycine.

Hulpstoffen met bekend effect :
Rifocine I.V. 500 mg oplossing voor injectie bevat natrium (27 mg per injectieflacon), natriummetabisulfiet (E223 – 9,6 mg per injectieflacon), propyleenglycol (E1520 – 3,12 g per ampul) – zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere oplossing met een donkerrood-bruine kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Omwille van het risico op resistentieontwikkeling wordt rifamycine best niet in monotherapie gebruikt.

De indicaties van rifamycine vloeien voort uit zijn antibacteriële activiteit en zijn farmacokinetische kenmerken. Ze houden rekening zowel met de klinische studies die met dit geneesmiddel werden uitgevoerd, als met zijn plaats binnen de waaier van momenteel beschikbare antibacteriële producten.

1. Langs algemene weg:

- Hepato-biliaire infecties met "gevoelige kiemen" : de concentraties kunnen 1000 mg/l bereiken tegen het 2de of het 3de uur en hoger blijven dan 500 mg/l tot het 6de uur.
- Infecties met gevoelige stafylokokken zoals osteomyelitis, bronchopulmonaire infecties, vreemdlichaaminfecties.

2. Lokale antibiotherapie:

- Infecties met "gevoelige kiemen", de bereikte concentraties kunnen hoger zijn dan meerdere duizenden mg/l:
  - infectieuze complicaties in traumatologische en orthopedische heelkunde,
  - infectieuze complicaties bij brandwonden en huidtransplantaties, ulcera en

  doorligwonden.
- Peritonitis en complicaties van abdominale heelkunde, neurochirurgie, urologische heelkunde.
- Infectiehaarden in het NKO-gebied.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

A. Algemene weg:

Infusie:

- Bij volwassenen: 1 tot 1,5 g, tot maximaal 2 g per dag in twee trage infusies (2 tot 3 uur) in een isotone oplossing.

Pediatrische patiënten:

- Bij kinderen: 25 mg per kg en per dag, in twee trage infusies in een isotone oplossing.

B. Lokaal gebruik:

De toediening in contact met het zenuwweefsel of in de nabijheid van het binnenoor, alsook op uitgebreide oppervlakken moet vermeden worden.

In contact met de serosae:

- Ter hoogte van de plaats van de ingreep (abdominaal, enz.) of bij irrigatie-dialyse, bijvoorbeeld bij peritonitis:

- in het begin van de behandeling (fase waarin de inflammatie leidt tot een zekere resorptie): 1 ampul per liter oplossing voor peritoneale dialyse.
- daarna, 2 ampullen per liter (= 1000 µg/ml)

- Intrapleuraal: zelfde principe als hierboven.

In contact met de slijmvliezen:

- In het NKO-gebied en stomatologie, instillaties in de infectiehaarden en alle postoperatieve zorgen:

1 ampul verdund in 20 ml fysiologisch serum.

Elke toediening van Rifocine I.V. 500 mg in de nabijheid van het binnenoor moet vermeden worden.

- Instillaties in de blaas en de hogere urinewegen:

1 ampul per 20 ml fysiologisch serum.

Andere toedieningsplaatsen:

- In bot, in gewrichten, in fisteltrajecten, bij verettering van de wand, purulente collecties:

1 ampul

- Brandwonden en transplantaties:

1 ampul + 20 tot 40 ml fysiologisch serum.

- Applicatie op wonden, alle pre- en postoperatieve huidverzorging:

1 tot 2 ampullen

- Diepe, geïnfecteerde wonden: doorligwonden, variceuze ulcera, microbiële eczemen, superinfectie bij acne, impetigo en alle besmette dermatosen, abces, fistel:

Applicatie of instillatie van Rifocine I.V. 500 mg : 1 tot 2 ampullen volgens het gewenste ritme.

Wijze van toediening
Zie dosering.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor rifamycines of voor één van de in de rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.
- De toediening van het product is tegenaangewezen in geval van ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De gebruiksvoorzorgen hebben vooral betrekking op het gebruik van het geneesmiddel langs algemene weg, rekening houdend met de bereikte plasmaconcentraties:

- Elke ampul Rifocine I.V. 500 mg bevat 27 mg natrium.

- In geval van leverinsufficiëntie moet de dosering verlaagd worden. Een nauwgezette controle van de leverfunctie, in het bijzonder van SGPT (ALAT) en SGOT (ASAT), is vereist vóór de behandeling wordt gestart en vervolgens om de 2 tot 4 weken tijdens de behandeling. Als er tekenen van hepatocellulaire aantasting optreden, moet rifamycine stopgezet worden.

- In sommige gevallen kan er, als gevolg van een competitie op cellulair niveau tussen rifamycine en biluribine voor de eliminatiewegen van de lever, hyperbilirubinemie optreden in het begin van de behandeling. Eén enkel rapport van een geïsoleerde stijging van de bilirubine en/of transaminasespiegels is op zich geen indicatie om de behandeling te stoppen. De beslissing moet bij voorkeur genomen worden na het herhalen van de testen, volgens de evolutie van de spiegels en in samenhang met de klinische toestand van de patiënt.

Zoals bij andere antibiotica kan het langdurig gebruik van rifamycine leiden tot de ontwikkeling van resistente micro-organismen (in het bijzonder stafylokokken). De patiënten moet dus regelmatig gecontroleerd worden. Als er een superinfectie optreedt, moet de behandeling stopgezet worden en moeten er aangepaste maatregelen genomen worden.

De toediening van rifamycine moet voorbehouden worden voor een beperkte tijdsperiode. In de mate van het mogelijke, moet men lage dosissen gebruiken, afgewisseld met andere therapeutische middelen.

Dit geneesmiddel bevat sulfieten (natriummetabisulfiet, E223). Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 27 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 312 mg propyleenglycol per ml, overeenkomend met maximaal 178 mg/kg/dag voor een volwassene (70 kg) en 156 mg/kg/dag voor een kind.

Gelijktijdige toediening met een substraat van alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij pasgeborenen en bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te
schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Rifamycine heeft een inducerend effect op de enzymen van cytochroom P450. Het kan nodig zijn om de dosis van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen, aan te passen in het begin of bij de stopzetting van een gelijktijdige behandeling met rifamycine. Zoals met andere rifamycines, kunnen de concentraties van antimycotische azolderivaten (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol) subtherapeutische niveaus bereiken. Bij systemisch gebruik werden interacties met anticoagulantia, ciclosporine en contraceptiva gerapporteerd; de interactie met ciclosporine werd ook waargenomen bij topisch gebruik. Patiënten die hormonale contraceptiva gebruiken (zoals orale contraceptiva) moeten gewaarschuwd worden om over te schakelen naar een niet-hormonale contraceptiemethode tijdens een behandeling met rifamycine.

- Omwille van zijn biliaire excretie, treedt rifamycine in competitie met de excretie van bilirubine, galzuren en sommige stoffen (met name BSP). Een matige en voorbijgaande stijging van BSP en bilirubine kan gerapporteerd worden tijdens de uren die volgen op de toediening van het product. Het kan aanbevolen zijn om deze parameters te evalueren door ’s morgens stalen af te nemen, voor de eerste toediening van het product.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

- Omdat er precieze gegevens ontbreken bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen zijn, mag de toediening van het product langs algemene weg alleen gebeuren als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Echter moet het voorschrijven van het product langs algemene weg in principe vermeden worden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

- Er bestaan geen gegevens die aantonen dat het gebruik van Rifocine I.V. 500 mg tegenaangewezen is tijdens de borstvoeding.

Propyleenglycol :
Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld.

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

Rifocine I.V. 500 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen
Allergische reacties

- Eosinofilie
- In zeldzame gevallen, shock, oedeem van Quincke en een astma-aanval.

Lokaal gebruik
Er werden zeldzame allergische reacties op de toedieningsplaats gerapporteerd. De mogelijkheid van ernstige systemische overgevoeligheidsreacties, waaronder shock of anafylactische reacties, kan niet uitgesloten worden na lokale applicatie op uitgebreide huidletsels of andere lichaamszones.

Maagdarmstelselaandoeningen

- Misselijkheid
- Braken

Lever- en galaandoeningen

- Geelzucht
- Stijging van bilirubine en/of transaminasen

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Huiduitslag
- Urticaria
- Jeuk

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Rifocine I.V. 500 mg kan aanleiding geven tot een oranje-rode verkleuring van de weefsels en/of lichaamsvochten (waaronder huid, tanden, tong, urine, feces, speeksel, fluimen, tranen, transpiratievocht en cerebrospinaal vocht). Contactlenzen, tanden of tandprothesen kunnen permanent verkleurd zijn.
Lokaal gebruik
Er werden zeldzame gevallen van pijnlijke reacties op de plaats van toediening gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Icterus door competitie met bilirubine; in dit geval leidt de stopzetting van de behandeling of zelfs een eenvoudige dosisaanpassing tot een normalisatie binnen de 24 tot 48 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-mycobacteriële geneesmiddelen – antibiotica, ATC-code: J04AB03

Werkingsmechanisme
Rifocine is een antibioticum van de familie van de rifamycines. Het werkt op het DNA-afhankelijke RNA-polymerase van gevoelige bacteriële stammen. Het interageert met het bacteriële RNA-polymerase zonder de enzymsystemen van de gastheer te inhiberen. Kruisresistentie werd alleen waargenomen met de andere rifamycines.

Antimicrobiële activiteit

Het natuurlijk antibacterieel spectrum van rifamycine is het volgende:

Gewoonlijk gevoelige soorten (MIC ≤ 1 µg/ml):

- Grampositieve kokken:

Staphylococcus aureus en *epidermidis*
Streptococcus pneumoniae

- Gramnegatieve kokken:

Neisseria gonorrhoeae
Moraxella catarrhalis

- Grampositieve bacillen:

Corynebacterium diphtheriae

- Gramnegatieve bacillen:

Bactéroïdes fragilis
Haemophilus influenzae

- Andere:

Chlamydia
Mycobacterium tuberculosis

Variabel gevoelige soorten (1 µg/ml < MIC < 4 µg/ml):

- Gramnegatieve kokken :

Neisseria meningitidis

- Gramnegatieve bacillen :

Acinetobacter
Bordetella pertussis
Pasteurella pestis

Gewoonlijk resistente soorten (MIC ≥ 4 µg/ml):

- Grampositieve kokken :

Streptokokken Groep B
Enterococcus faecalis

- Gramnegatieve bacillen:

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Shigella
Flavobacterium meningosepticum
Brucella
Salmonella
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Enterobacter
Citrobacter
Proteus mirabilis
Morganella morganii
Providencia rettgeri

- Andere:

Treponema pallidum
Trichomonas vaginalis
Candida

Resistentie:

De resistentie is van het chromosomale type. Tot op heden werd er geen overdraagbare plasmidegebonden resistentie of inactiverend enzym

gesignaleerd. Bij de lokale behandelingen (zie rubriek “indicaties”) wordt er geen rekening gehouden met de notie van gevoelige of resistente kiem. Inderdaad, de beschikbare schijven voor antibiogrammen worden geïnterpreteerd in functie van een concentratie van 4 µg/ml overeenkomstig de toediening langs algemene weg, terwijl de lokale toediening toelaat om veel hogere concentraties te bereiken, van meerdere duizenden µg/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Intraveneuze toediening

Na directe I.V. injectie van een eenmalige dosis van 500 mg rifamycine, worden maximale concentraties van 115,2 ± 84,2 mg/l waargenomen 5 minuten na het einde van de injectie. Na 10 minuten zijn de plasmaconcentraties ongeveer de helft van de maximale concentraties en ze nemen progressief af om uiteindelijk een concentratie van 10,6 ± 9,5 mg/l te bereiken na 2 uur.

In geval van een trage infusie hangen de bereikte plasmaconcentraties af van de snelheid van infusie. Na toediening van 1 g rifamycine, bedragen de maximale concentraties, bij een infusie van 30 tot 36 druppels per minuut (in ongeveer 3 uur tijd), 5 tot 10 mg/l en 20 tot 40 mg/l bij een infusie van 40 tot 46 druppels per minuut (in ongeveer 2 uur tijd).

De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 1,1 uur.

Algemene gegevens

Bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn de bloedspiegels beduidend hoger zonder dat er accumulatieverschijnselen optreden.

Nierinsufficiëntie heeft geen invloed op de plasmaconcentratie van rifamycine.

De eiwitbinding zou ongeveer 70% tot 80 % bedragen.

Distributie

Studies uitgevoerd bij dieren wijzen op een weefseldiffusie van rifamycine hoofdzakelijk in de volgende organen, in volgorde van belangrijkheid: lever, nieren, longen, spieren. Het concentreert zich voornamelijk in de gal en in de urine. Het diffundeert ook in verschillende lichaamsvochten zoals in ascites- en pleuravocht, en in mindere mate in speeksel, oogvocht en melk.

De placentaire passage en de passage in het cerebrospinaal vocht zijn uiterst gering.

Bij de mens diffundeert rifamycine ook goed in het rhinofaryngeaal weefsel.
Het apparent distributievolume wijst op een goede weefseldistributie van het product.

Biotransformatie

Rifamycine ondergaat geen significante biotransformatie.

Eliminatie

Rifamycine wordt ongewijzigd uitgescheiden, overwegend via de gal aangezien men daar in 24 uur tot 60% van de toegediende dosis terugvindt.
5% van deze dosis wordt uitgescheiden via de urine tijdens de eerste 2 uur.
Na I.M. toediening van 250 mg kan de concentratiepiek in de gal oplopen tot 1000 mg/l rond het 2de of het 3de uur en de concentratie kan hoger blijven dan 500 mg/l tot het 6de uur. Een gering deel van rifamycine wordt gereabsorbeerd op enterohepatisch niveau (25%).

De farmacokinetische eigenschappen van rifamycine, in het bijzonder zijn belangrijke diffusie in de lever en de gal, en zijn lokale toediening laten toe om een concentratie te bereiken die hoger is dan de gevoeligheidsgrens. Hierdoor kan rifamycine doeltreffend zijn in die gevallen, tegen variabel gevoelige of zelfs resistente kiemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens niet geleverd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ascorbinezuur – natriumedetaat – natriumwaterstofcarbonaat – natriumhydroxide – natriummetabisulfiet – propyleenglycol – water voor injecteerbare bereidingen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos van 2 ampullen van 10 ml in neutraal glas type I (gedoseerd aan 500 mg/10 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Afhankelijk van de indicatie zal Rifocine I.V. 500 mg gebruikt worden in de oorspronkelijke toestand of na verdunning.
Voor details, zie rubriek 4.2.

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

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

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

BE069842

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 1966
Datum van laatste verlenging: 18 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024

Datum van goedkeuring: 01/2025