Rifadine

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rifadine 150 mg capsules, hard
Rifadine 300 mg capsules, hard
Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rifadine 150 mg capsules, hard
Elke capsule bevat 150 mg rifampicine als werkzaam bestanddeel.
Voor de volledige lijst van de hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

Rifadine 300 mg capsules, hard
Elke capsule bevat 300 mg rifampicine als werkzaam bestanddeel.
Voor de volledige lijst van de hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 600 mg rifampicine als werkzaam bestanddeel.
Voor de volledige lijst van de hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Rifadine 150 mg capsules, hard
Capsule, hard

Rifadine 300 mg capsules, hard
Capsule, hard

Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tuberculose
Rifampicine is aangewezen bij de behandeling van tuberculose, in al zijn vormen.
Het moet steeds gebruikt worden in combinatie met minstens één ander antituberculose-geneesmiddel.
Meestal bestaan de gebruikte combinaties uit: rifampicine en isoniazide; rifampicine, isoniazide en pyrazinamide (met of zonder streptomycine of ethambutol); rifampicine, isoniazide en ethambutol; rifampicine en ethambutol.

Infecties veroorzaakt door *Mycobacterium avium* complex (niet chromogene mycobacteriën van de groep III Runyon) en door *M. kansasii*
Rifampicine is bij deze infecties onder al hun mogelijke vormen aangewezen. Het moet gebruikt worden in associatie met andere antimycobacteriële geneesmiddelen.

Lepra
Rifampicine is aangewezen bij de behandeling van lepromateuze en dimorfe lepra, teneinde een omzetting teweeg te brengen van de infectieuze naar de niet-infectieuze toestand. Rifampicine moet samen met ten minste één ander anti-lepra geneesmiddel toegediend worden.

Andere infecties
Ernstige infecties veroorzaakt door micro-organismen gevoelig voor rifampicine zoals *Staphylococcus aureus* of *S. epidermidis*, tegenover meticilline resistente kiemen inbegrepen.
Infecties veroorzaakt door enterokokken.

Teneinde het ontwikkelen van resistente kiemen te vermijden, moet rifampicine toegediend worden samen met een ander antibacterieel geneesmiddel dat gelijkaardige antibacteriële eigenschappen heeft. Behandeling van ernstige infecties zoals endocarditis gebeurt normaal in het hospitaalmidden.

Profylaxe van meningokokkeninfecties
Rifampicine is aangewezen als profylactisch middel bij personen die in contact komen met personen met een meningokokkenmeningitis.

Rifampicine is niet aangewezen bij een behandeling van een meningokokkeninfectie omdat de mogelijkheid bestaat dat er snel resistente organismen optreden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling moet stopgezet worden bij patiënten met ernstige huidreacties, hematologische reacties (zoals purpura of hemolytische anemie), reacties van het type immunologisch-allergisch griepaal syndroom, oligurie of manifeste tekens van een hepatocellulaire aantasting (zie rubriek 4.4).

1. Tuberculose en lepra:

Volwassenen
De dagelijkse aanbevolen dosis, in éénmaal in te nemen, bedraagt 10 mg/kg.
De gebruikelijke dagelijkse dosis bij patiënten die minder dan 50 kg wegen, bedraagt 450 mg en voor patiënten die 50 kg of meer wegen 600 mg.

Kinderen en zuigelingen
De aanbevolen dosis ligt tussen 10 en 20 mg/kg lichaamsgewicht, per dag, zonder dat een dosis van 600 mg/dag wordt overschreden.

Bij de behandeling van tuberculose moet rifampicine altijd toegediend worden samen met minstens één ander antituberculose geneesmiddel en bij de behandeling van lepra altijd minstens met één ander antilepra geneesmiddel.

2. Andere infecties die veroorzaakt worden door rifampicine gevoelige micro-organismen:

De gebruikelijke dosis bedraagt 15 tot 20 mg/kg/dag, verdeeld over 2 toedieningen.
Men moet samen met rifampicine een ander antibacterieel geneesmiddel toedienen met gelijkaardige eigenschappen om het ontstaan van resistente stammen te vermijden.

3. Profylaxe van meningokokkeninfecties

Het is aanbevolen rifampicine 2 maal per dag gedurende 2 opeenvolgende dagen toe te dienen:

- volwassenen: 600 mg om de 12 uur gedurende 2 dagen;
- kinderen van 1 jaar of ouder: 10 mg/kg om de 12 uur gedurende 2 dagen;
- kinderen van 3 maanden tot 1 jaar: 5 mg/kg om de 12 uur gedurende 2 dagen.

Wijze van toediening
Rifampicine moet op een lege maag ingenomen worden, minstens 30 minuten vóór de maaltijd of 2 uur na de maaltijd.

Rifampicine voor infusie is enkel aangewezen wanneer, naar mening van de arts, orale behandeling onmogelijk is. Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Het is aanbevolen de infusie toe te dienen over een periode van 2 tot 3 uur.
De bereidingen moeten worden gebruikt als volgt:
- Na reconstitutie in water voor injecties en daaropvolgende verdunning in glucose 5%: binnen de 8 uur
- Na reconstitutie in water voor injecties en daaropvolgende verdunning in NaCl 0,9%: binnen de 6 uur

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Rifampicine is tegenaangewezen bij gematigd of ernstig gestoorde leverfunctie, bij patiënten die vooraf reeds overgevoeligheid voor andere rifamycines vertoonden evenals in geval van porfyrie (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik van rifampicine en de combinatie saquinavir, ritonavir, Cabotegravir, fostemsavir en lenacapavir is tegenaan-gewezen (zie rubriek 4.5).
Gelijktijdige toediening met lurasidon (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Aan patiënten met een verminderde leverfunctie geeft men geen rifampicine tenzij in noodgevallen. In dit geval moet men voorzichtig zijn en

een strenge medische controle verzekeren.

Bij deze patiënten moet men een zorgvuldige controle van de leverfunctie uitvoeren, in het bijzonder van SGPT (ALT) en SGOT (AST) alvorens men de behandeling start en deze controle herhalen elke 2 tot 4 weken tijdens de behandeling.
Men moet met Rifadine stoppen wanneer zich tekenen voordoen van een hepato-cellulaire afwijking.

- Er werden gevallen van matige tot ernstige cholestasis gemeld bij een behandeling met rifampicine. Patiënten moeten er op gewezen worden onmiddellijk hun arts te contacteren mochten ze symptomen ondervinden zoals jeuk, zwakte, verminderde eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, geel worden van de ogen of de huid of donkere urine. Indien cholestasis wordt bevestigd, moet Rifadine gestopt worden.

- In het begin van de behandeling kan in sommige gevallen een hyperbilirubinemie voorkomen, die het gevolg is van een competitie op cellulair niveau van rifampicine en bilirubine bij uitscheiding via de lever.

Eén enkel testrapport dat een geïsoleerde verhoging van bilirubine en/of transaminasen aangeeft, vormt op zichzelf geen indicatie om de behandeling te stoppen. Bij voorkeur moet men de beslissing nemen na herhaling van de tests, en gebaseerd op de evolutie van de bilirubine en/of transaminase-spiegels samen met de klinische situatie van de patiënt.

- Bij volwassenen behandeld met rifampicine voor tuberculose moet vooraf een controle van de leverenzymen, het bilirubine en het serumcreatinine en een telling van de bloedcellen en van de bloedplaatjes worden uitgevoerd. De patiënten moeten vervolgens tenminste om de maand teruggezien worden met specifieke navraag naar symptomen geassocieerd aan de bijwerkingen. Alle patiënten met afwijkingen moeten gevolgd worden, zo nodig met laboratoriumtests.

- Er werd melding gemaakt van fulminante hepatitis bij patiënten die isoniazide samen met rifampicine namen of die een behandeling begonnen waren met deze therapeutische associatie kort na algemene anesthesie, in het bijzonder met halothaan (zie rubriek 4.5).

- Het is aan te raden een strikt medisch toezicht te houden bij een onderbroken toediening (d.i. toediening minder dan 2 tot 3 maal per week) vermits het optreden van immuno-allergische reacties (zie rubriek 4.8) mogelijk is.

Men moet de patiënt wijzen op de gevaren van het onderbreken van de behandeling, gezien de mogelijkheid van hogergenoemde verwikkelingen.

- Rifampicine bezit, zoals lager vermeld wordt, enzyminducerende eigenschappen die het metabolisme van endogene substraten kunnen verhogen, met inbegrip van bijnierhormonen, schildklierhormonen en vitamine D.

Tijdelijke verergering van porfyrie, die in enkele geïsoleerde gevallen werd gemeld, werd in relatie gebracht met de toediening van rifampicine als gevolg van de inductie van het delta-amino-levulinezuursynthetase.

- Rifampicine kan een vitamine K-afhankelijke coagulopathie en ernstige bloeding veroorzaken (zie rubriek 4.8). Het is aangewezen bij patiënten met een bijzonder risico op bloeding het optreden van een coagulopathie te monitoren. De toediening van vitamine K-supplement moet overwogen worden indien nodig (vitamine K-deficiëntie, hypoprothrombinemie).

- Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze toediening. Het mag niet intramusculair of subcutaan worden toegediend. Elke extravasatie tijdens de injectie moet vermeden worden. Lokale irritatie en ontsteking door extravasculaire infiltratie van het infuus werden waargenomen. In dergelijk geval moet het infuus gestopt en op een andere plaats hervat worden.

- De behandeling moet stopgezet worden bij patiënten met ernstige huidreacties, hematologische reacties (zoals purpura of hemolytische anemie), reacties van het type immuno-allergisch griepaal syndroom, oligurie of manifeste tekens van hepatocellulaire aantasting (zie rubriek 4.8). Na de stopzetting van het geneesmiddel moet de patiënt op individuele basis behandeld worden, afhankelijk van de klinische toestand.
- Er werden gevallen van ernstige huidreacties met blaren, zoals het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP) gemeld bij het gebruik van rifampicine. Als tekenen of symptomen van AGEP, SJS of TEN aanwezig zijn, moet de behandeling met rifampicine onmiddellijk stopgezet worden.

- DRESS

Ernstige, systemische overgevoeligheidsreacties, waaronder ook fatale gevallen, zoals het DRESS-syndroom (Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen) zijn waargenomen tijdens behandeling met middelen tegen tuberculose (zie rubriek4.8). Het is belangrijk op te merken dat vroege manifestaties van overgevoeligheid, zoals koorts, lymfadenopathie of biologische stoornissen (zoals eosinofilie, leverstoornissen) aanwezig kunnen zijn zelfs wanneer er geen huiduitslag merkbaar is. Indien dergelijke tekenen of symptomen aanwezig zijn, dient de patiënt geadviseerd te worden onmiddellijk contact op te nemen met zijn/haar arts.
Rifadine dient te worden stopgezet indien er geen alternatieve etiologie gevonden kan worden voor de tekenen en symptomen.

Rifampicine is een goed gekarakteriseerde en krachtige inductor van geneesmiddelmetaboliserende enzymen en transporters en kan daardoor de gelijktijdige blootstelling aan, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel verminderen of verhogen (zie rubriek 4.5). Daarom moeten mogelijke geneesmiddelinteracties overwogen worden bij de aanvang of stopzetting van de behandeling met rifampicine. Patiënten moet worden aangeraden geen andere geneesmiddelen te gebruiken zonder medisch advies. Er dient een beoordeling van gelijktijdige geneesmiddelen te worden uitgevoerd bij het starten van behandeling met rifampicine. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van bepaalde metaboliserende enzymen of transporters (zie rubriek 4.5) moet over het algemeen vermeden worden als hun therapeutische effect van groot belang is voor de patiënt, en als dosisaanpassingen niet gemakkelijk kunnen worden uitgevoerd op basis van het monitoren van werkzaamheid of plasmaconcentraties.

- Paradoxale geneesmiddelenreactie

Na aanvankelijke verbetering van tuberculose onder behandeling met Rifadine, 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 duiden 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 buitensporige immuunreactie te onderdrukken. Verder wordt voortzetting van de geplande tuberculose-combinatietherapie aanbevolen.
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).

- Interstitiële longziekte (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitis:
  Er zijn meldingen geweest van ILD of pneumonitis bij patiënten die rifadine kregen voor de behandeling van tuberculose (zie rubriek 4.8). ILD/pneumonitis is een mogelijk fatale aandoening. Er dient een zorgvuldige beoordeling te worden uitgevoerd van alle patiënten met een acuut begin en/of onverklaarbare verergering van pulmonale symptomen (dyspneu gepaard gaand met droge hoest) en koorts om de diagnose ILD/pneumonitis te bevestigen. Als ILD/pneumonitis wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met rifadine voorgoed worden stopgezet in geval van ernstige manifestaties (respiratoir falen en acuut ademhalingsnoodsyndroom) en moet indien nodig een passende behandeling worden gestart.

- Rifampicine kan een verkleuring (geel, oranje, rood, bruin) van de tanden, urine, fluimen en tranen veroorzaken; de patiënt moet hiervoor gewaarschuwd worden. Zachte contactlenzen kunnen blijvend verkleurd worden.

- **Rifadine bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule/flacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Wanneer rifampicine gelijktijdig wordt toegediend met de combinatie saquinavir/ritonavir, wordt de kans op hepatotoxiciteit verhoogd. Daarom is gelijktijdig gebruik van rifampicine met saquinavir/ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De hepatotoxiciteit van isoniazide en halothaan wordt verhoogd door rifampicine. Gelijktijdig voorschrijven van andere enzym-inductoren, bijvoorbeeld tijdens een algemene anesthesie, verhoogt de toxiciteit van de associatie isoniazide-rifampicine nog meer. De anesthesist moet steeds op de hoogte worden gebracht van de toediening van deze geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van rifampicine en halothaan moet vermeden worden.
Patiënten die tegelijk met rifampicine en isoniazide worden behandeld, moeten bijzonder gevolgd worden voor hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van rifampicine met andere antibiotica die een vitamine K-afhankelijke coagulopathie veroorzaken, zoals cefazoline (of andere cefalosporines met N-methylthiotetrazol-zijketen) moet worden vermeden, omdat dit kan leiden tot ernstige stollingsstoornissen met een mogelijk fatale afloop (vooral bij hoge doses).

Farmacokinetische interacties

Effecten van rifampicine op andere geneesmiddelen

Rifampicine is een krachtige inductor van geneesmiddelmetaboliserende enzymen en eiwittransporters. Enzymen en eiwittransporters die, volgens meldingen, beïnvloed werden door rifampicine zijn onder andere cytochromen P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 3A4, UDP-glucuronyltransferasen (UGT), sulfotransferasen, carboxylesterasen, en eiwittransporters, waaronder P-glycoproteïne (P-gp) en multidrug resistentie-geassocieerde proteïne 2 (MRP2). De meeste geneesmiddelen zijn substraten voor een of meer van deze enzymen of eiwittransporters. Daarom kan rifampicine het metabolisme versnellen en de activiteit van bepaalde gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verminderen of de activiteit verhogen van een gelijktijdig toegediende pro-drug (wanneer metabolische activatie vereist is). Het heeft de potentie om klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties met vele geneesmiddelen en in veel geneesmiddelklassen voort te zetten (zie tabel 1). Dit kan leiden tot subtherapeutische plasmaconcentraties van de geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend met rifampicine, hetgeen het effect van deze geneesmiddelen kan verminderen of zelfs volledig neutraliseren. Er bestaat ook een risico op verhoogde vorming van actieve metabolieten. Om optimale therapeutische bloedwaarden te behouden, kunnen doseringen van geneesmiddelen moeten worden aangepast bij het starten of stoppen van gelijktijdige toediening van rifampicine.

Geneesmiddelen die worden geëlimineerd door metabolisme of actieve secretie in de lever of nieren mogen alleen gelijktijdig met rifampicine worden gebruikt als de plasmaspiegels van deze geneesmiddelen kunnen worden gemeten of als de klinische respons of bijwerkingen kunnen worden gecontroleerd en aangewend voor adequate dosisaanpassingen. Het enzyminducerende effect van rifampicine bereikt het maximum binnen 10 dagen en neemt af gedurende 2 weken of meer na stopzetting van de behandeling met rifampicine. Daarom moet regelmatige follow-up worden uitgevoerd gedurende de eerste 2-3 weken na de start van de behandeling met rifampicine, bij veranderingen in de dosis rifampicine en gedurende 2-3 weken na terugtrekking van de behandeling met rifampicine. Als de dosis van een beïnvloed geneesmiddel verhoogd wordt, moet het risico op aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties van dit geneesmiddel worden gecontroleerd bij terugtrekking van rifampicine.

Rifampicine remt OATP1B1 (een opnametransporter in de lever), hetgeen kan leiden tot een afname van de hepatische eliminatie van substraten voor deze transporter. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk en bovendien wordt het effect tegengewerkt door het inducerende effect van rifampicine.

Enkelvoudige dosis rifampicine heeft ook aangetoond dat het voor de lever-specifieke organische anion opname transporters OATP1B1 en OATP1B3 *in vitro* en *in vivo* te inhiberen. Bijvoorbeeld, na een enkele 600 mg intraveneuze dosis rifampicine, een aanzienlijke stijging in de totale plasma AUCs van de OATP1B substraten, atorvastatin zuur (6,8 ± 2,4-voudige toename), 2-hydroxy-atorvastatin zuur (6.8 ± 2.5-voudige toename),

en 4-hydroxy-atorvastatin zuur (3,9 ± 2,4-voudige toename) werden gemeld. Gezien het feit dat rifampicine ook fungeert als een potente inductor van bovengenoemde geneesmiddelenmetaboliserende enzymen en transporters, is het uiteindelijke effect op het metabolisme van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die bisubstrates zijn (substraten voor enzymen/transporters waarvoor rifampicine een inducer is en tegelijkertijd substraten voor OATP1B1/ATP1B3 zijn) onbekend. Daarom wordt nauwe monitoring van bijwerkingen aangeraden.

In combinatie met rifampicine met een ander geneesmiddel moet de productinformatie van het andere geneesmiddel altijd worden geraadpleegd met betrekking tot het risico op interactie met inductoren. Hieronder volgen specifieke, onvolledige, aanbevelingen voor sommige geneesmiddelcombinaties.

Als de wijze van toediening van rifampicine verandert van oraal naar intraveneus of vice versa, kan het interactie-effect verschillen als het gaat om inductie van CYP3A4 en P-gp. Als de dosis is getitreerd voor een van de toedieningsmethoden, moet de dosis mogelijk opnieuw worden getitreerd.

De lijst met geneesmiddelinteracties (drug-drug interactions, DDI's) die in de tabel hieronder is weergegeven, is niet volledig en de zorgverleners dienen de SPK van het combinatiegeneesmiddel te raadplegen op het risico op interactie met de inductor en/of met een OATP1B-remmer.

Tabel 1 Effecten van gelijktijdig toegediende rifampicine op geneesmiddelen, op geneesmiddelenklassen of op transporter substraatgeneesmiddelen in klinische studies

Geneesmiddel of geneesmiddelen-klasse	Effect	Opmerkingen
Antivirale middelen		
antiretrovirale middelen (bijv. zidovudine, saquinavir, indinavir, efavirenz, ritonavir, cabotegravir, fostemsavir, lenacapavir, nelfinavir, amprenavir, atazanavir, delavirdine, lopinavir, nevirapine)	↓ antiretrovirale blootstelling	Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan zidovudine met 47% via inductie van zidovudineglucuronidering en transaminering. 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. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling aan efavirenz (AUC) bij gezonde vrijwilligers met 60% via inductie van CYP2B6 en 3A4. Bij patiënten met hiv/tuberculose-co-infectie is de vermindering van blootstelling aan efavirenz bescheiden (<30%), maar variabel tussen proefpersonen. Het gelijktijdig toedienen van rifampicine met de combinatie saquinavir/ritonavir verhoogt het risico op hepatotoxiciteit. Daarom is het gelijktijdig toedienen van rifampicine met saquinavir/ritonavir tegenaangewezen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan cabotegravir met 59% hoogstwaarschijnlijk via inductie van UGT's Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan fostemsavir met 82% hoogstwaarschijnlijk via inductie van CYP3A4 Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan lenacapavir met 84%, hoogstwaarschijnlijk via inductie van CYP3A4, UGT1A1 en P-gp (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).
antivirale middelen tegen hepatitis C (bijv. daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)	↓ blootstelling aan antivirale middelen tegen hepatitis C	De antivirale middelen tegen hepatitis C worden geklaard door diverse geneesmiddelmetaboliserende enzymen en transporters, die ontvankelijk zijn voor inductie door meerdere doses rifampicine. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan daclatasvir met 79%, aan simeprevir met 48%, aan sofosbuvir met 72% en aan telaprevir met 92%, in vergelijking met controleproefpersonen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van bepaalde metaboliserende enzymen of transporters (zie rubriek 4.4) moet over het algemeen vermeden worden als hun therapeutisch effect van groot belang is voor de patiënt, en als dosisaanpassingen niet gemakkelijk kunnen worden uitgevoerd op basis van het monitoren van werkzaamheid of plasmaconcentraties.
Cardiovasculaire middelen		
antiaritmica (bijv. disopyramide, mexiletine, kinidine, propafenon, tocaïnide)	↓ blootstelling aan antiaritmica	Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan mexiletine met 41%, aan kinidine met ongeveer 80%, aan propafenon met 87% en aan tocaïnide met 25%.

bètablokkers (bijv. carvedilol)	↓ blootstelling aan bètablokkers	Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan metoprolol met 33% en verhoogde de klaring van propranolol met 169%.
calciumkanaalblok-kers (bijv. diltiazem, nifedipine, verapamil),	↓ blootstelling aan calciumkanaal-blokkers	Calciumkanaalblokkers zijn voornamelijk substraten van CYP3A4. Rifampicine 1.200 mg per dag toegediend als enkele orale dosis 8 uur voor toediening van een enkele orale dosis nifedipine 10 mg verlaagde de blootstelling (AUC) aan nifedipine met 64%. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan verapamil met 93%.
clofibraat	↓ blootstelling aan clofibraat	Rifampicine 600 mg per dag toonde een belangrijke verlaging van de steady-state plasmaconcentraties van de voornaamste circulerende metaboliet van clofibraat, chloorfenoxyboterzuur (CPIB), namelijk een vermindering met 35% na toediening van rifampicine 600 mg per dag. Alhoewel de CPIB-halfwaardetijd bij individuele proefpersonen werd verminderd tijdens de behandeling met rifampicine, was dit geen significante verandering.
enalapril	↓ blootstelling aan actieve metabolieten van enalapril	Pas de dosis aan als dit is geïndiceerd door de klinische toestand van de patiënt.
hartglycosiden	↓ blootstelling aan hartglycosiden	Digoxine is een klinische-indexsubstraat voor P-gp-activiteit. 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. Er zijn diverse rapporten gepubliceerd over de interactie tussen digitoxine en rifampicine. Verminderde serumconcentraties digitoxine zijn waargenomen tijdens antituberculosebehandelingen met rifampicine-isoniazide-ethambutol of met enkel rifampicine; de serumwaarden van digitoxine daalden respectievelijk met 53% en 54%.
losartan	↓ blootstelling aan losartan en de actieve metaboliet	Losartan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4 naar een actieve metaboliet, E3174, die een hogere antihypertensieve activiteit vertoont dan de oorspronkelijke verbinding. 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%.
statinen gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. simvastatine)	↓ blootstelling aan simvastatine	Simvastatine is een klinische-indexsubstraat van CYP3A4. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan simvastatine met 87%
Anti-epileptica		
fenytoïne, carbamazepine	↓ blootstelling aan fenytoïne en carbamazepine	Fenytoïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9/2C19. Rifampicine 450 mg per dag verdubbelde de klaring van fenytoïne en verminderde de eliminatiehalfwaardetijd met ongeveer 50%.
Geneesmiddelen met effect op het hormonaal stelsel		
systemische hormonale anticonceptiva waaronder estrogenen en progestagenen	↓ blootstelling aan anticonceptiva	Een behandeling met rifampicine vermindert de systemische blootstelling aan orale anticonceptiva. Intermenstruele bloedingen en falen van anticonceptie zijn waargenomen wanneer rifampicine gelijktijdig met anticonceptiemiddelen wordt toegediend. Patiënten die systemische hormonale anticonceptiva (orale anticonceptiva) gebruiken, moeten worden geadviseerd over de overgang naar een niet-hormonale anticonceptiemethode wanneer ze rifampicine gebruiken.

anti-estrogenen (bijv. tamoxifen, toremifen, gestrinone)	↓ blootstelling aan tamoxifen, toremifen en gestrinone)	Tamoxifen en toremifen zijn voornamelijk substraten van CYP3A4. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de systemische blootstelling (AUC) aan tamoxifen met 86% en aan toremifen met 87%.
levothyroxine	↓ blootstelling aan levothyroxine	Verschillende casusrapporten geven aan dat rifampicine metabolisme kan induceren en daarmee het effect van levothyroxine kan verminderen.
Geneesmiddelen met effect op het centraal zenuwstelsel		
antipsychotica (bijv. Haloperidol, lurasidon)	↓ blootstelling aan haloperidol ↓ blootstelling aan lurasidon	De gelijktijdige toediening van rifampicine aan schizofrene patiënten die werden behandeld met haloperidol, verlaagde de dalspiegel van haloperidol met maximaal 70%. Het is aangetoond dat rifampicine 600 mg de blootstelling aan lurasidon aanzienlijk vermindert in vergelijking met het gebruik van lurasidon alleen. Lurasidon mag niet gelijktijdig met rifampicine worden toegediend (zie rubriek 4.3).
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 significant doet afnemen.
benzodiazepines (bijv. diazepam, triazolam)	↓ blootstelling aan benzodiazepines	Bij 21 gezonde proefpersonen verhoogde rifampicine 600 mg per dag gedurende 7 dagen de klaring van diazepam 4,3-voudig en verminderde de AUC met 77%.
benzodiazepine-gerelateerde middelen (bijv. zopiclon, zolpidem, buspirone)	↓ blootstelling aan zopiclon, zolpidem en buspirone	Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan zopiclon met 82% en aan zolpidem met 73%.
tricyclische antidepressiva (bijv. amitryptiline, nortriptyline)	↓ blootstelling aan tricyclische antidepressiva	Case reports gaven aan dat rifampicine de nortriptyline waarden aanzienlijk doet dalen. Dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.
Geneesmiddelen met effect op de stolling		
orale anticoagulantia (bijv. warfarine, clopidogrel)	↓ blootstelling aan warfarine ↕ blootstelling aan clopidogrel metaboliet	S-warfarine is een klinische-index-CYP2C9-substraat. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan S-warfarine met 74%. Rifampicyne induceert CYP2C19 krachtig, resulterend in zowel een verhoogde waarde van de actieve clopidogrelmetaboliet als van de plaatjesinhibitie, wat in het bijzonder de kans op bloediingen kan potentialiseren. Als voorzorgsmaatregel moet gelijktijdig gebruik van clopidogrel en rifampicine afgeraden worden.
Antimycotica		
fluconazol, itraconazol, ketoconazol, terbinafine Caspofungine	↓ blootstelling aan antischimmel-middelen	Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan fluconazol met ongeveer 23%, aan itraconazol met 88% en aan ketoconazol met ongeveer 80%. De gelijktijdige toediening van ketoconazol en rifampicine leidt tot een daling van de concentraties van beide middelen. Na twee weken herhaalde toediening van rifampicine waren de dalspiegels van caspofungine 30% lager dan bij volwassen proefpersonen die alleen caspofungine kregen.

Corticosteroïden	↓ blootstelling aan corticosteroïden	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. Rifampicine vermindert blootstelling aan corticosteroïden. De AUC voor prednisolon wordt verminderd met 66%. Een significante daling wordt ook verwacht voor andere corticosteroïden. Er is een verhoogde behoefte aan steroïden tijdens behandeling met rifampicine en een verminderde behoefte na een dergelijke behandeling.
Anti-infectieuze geneesmiddelen		
chlooramfenicol	↓ blootstelling aan chlooramfenicol	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.
clarithromycine	↓ blootstelling aan clarithromycine	Rifampicine 600 mg dagelijks, verminderde duidelijk de plasma concentraties van clarithromycine en verhoogde de clarithromycine metaboliet concentraties (actief maar met een ander activiteitspatroon). De metaboliet heeft krachtige activiteit tegen S. pneumoniae en verbetert de activiteit van de bovenliggende samenstelling tegen dit organisme. De activiteit van de metaboliet moet worden overwogen bij het evalueren van clarithromycine in-vitro, om onderschatting van de activiteit van clarithromycine tegen de pneumokokken te vermijden.
dapsone	↓ blootstelling aan dapsone	In een klinisch cocktail onderzoek verhoogde rifampicine 600 mg per dag het metabolisme van dapsone via inductie van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4. Verlaging van de blootstelling aan dapsone waardoor verhoogde blootstelling aan hydroxylaminemetaboliet, verantwoordelijk voor bijwerkingen zoals methemoglobinemie, hemolytische anemie, agranulocytose en hemolyse. Aanpassing van de dosering van dapsone kan vereist zijn en noodzaakt monitoring van hemolytische nevenwerkingen.
doxycycline	↓ blootstelling aan doxycycline	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%.
fluorochinolonen	↓ blootstelling aan fluorochinolonen	Rifampicine 900 mg per dag gaf een bescheiden vermindering van de AUC van perfloxacin met ongeveer 30%. Gelijktijdige toediening van rifampicine 600 mg per dag veroorzaakte een daling van de blootstelling aan moxifloxacine (AUC) met ongeveer 30%.
telithromycine	↓ blootstelling aan telithromycine	Telithromycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Rifampicine 600 mg per dag verminderde blootstelling (AUC) aan telithromycine met 86%.
Hypoglykemische middelen		
orale hypoglykemische middelen (sulfonylurea, repaglinide)	↓ blootstelling aan sulfonylurea en repaglinide	Sulfonylurea zijn voornamelijk substraten van CYP2C9. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan glibenclamide met 39% en aan glipizide met 22%, en verminderde T1/2 van beide geneesmiddelen. Waarschijnlijk wordt het bloedglucoseverlagende effect van glibenclamide verminderd tijdens gelijktijdige toediening van rifampicine. Bij gelijktijdige toediening kan diabetes moeilijker te behandelen worden.
thiazolidinedionen (bijv. rosiglitazon)	↓ blootstelling aan rosiglitazon	Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan rosiglitazon met 65%.
Immunosuppres-siva		

cyclosporine, tacrolimus, azathioprine	↓ blootstelling aan cyclosporine, tacrolimus en azathioprine	Cyclosporine en tacrolimus zijn substraten van CYP3A4 en P-gp. Toediening van rifampicine (600 mg eenmaal per dag via orale weg) verlaagt de AUC van intraveneus toegediende cyclosporine met 28%, terwijl de AUC van oraal ingenomen cyclosporine met 73% is verlaagd bij gezonde personen. Toediening van rifampicine (600 mg eenmaal per dag via orale weg) verlaagt de AUC van intraveneus toegediende tacrolimus met 35%, terwijl de AUC van oraal ingenomen tacrolimus met 68% is verlaagd bij gezonde personen.
Antitumorale geneesmiddelen		
irinotecan	↓ blootstelling aan actieve irinotecanmetaboliet	Irinotecan wordt uitgebreid gemetaboliseerd door verschillende enzymsystemen, waaronder carboxylesterase, UGT en CYP3A4. Een casusrapport geeft aan dat rifampicine een lichte toename van de klaring van irinotecan en een vermindering in de AUC van de actieve metaboliet en de AUC van de glucuronide metaboliet veroorzaakte.
Analgetica		
narcotische analgetica	↓ blootstelling aan narcotische analgetica	Diverse onderzoeken en gevallen zijn beoordeeld op rifampicine en beide opioïde analgetica. Rifampicine 600 mg per dag verlaagde de gemiddelde AUC voor oxycodon, IV en oraal, met respectievelijk 53% en 86%, Rifampicine 600 mg per dag verminderde morfine Cmax met 41% en AUC met 28%. De analgetische effecten van narcotische analgetica moeten tijdens en na behandeling met rifampicine gecontroleerd worden en de dosis moet indien nodig worden aangepast.
methadon	↓ blootstelling aan methadon	Methadon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2B6 en CYP3A4. Rifampicine 600 mg per dag verlaagde de orale biobeschikbaarheid van methadon van 70% naar 50% (met vermindering van orale methadon AUC met ongeveer 75%). Gelijktijdig gebruik van rifampicine en methadon kan leiden tot versnelde ontwenningssymptomen.
Antiparasitaire middelen		
kinine	↓ blootstelling aan kinine	Kinine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Rifampicine 600 mg per dag verminderde AUC voor kinine met ca. 80%.
praziquantel	↓ blootstelling aan praziquantel	Praziquantel wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP-eiwitten. Rifampicine kan de plasmaconcentraties van praziquantel aanzienlijk verlagen, zelfs tot niet-detecteerbare niveaus, en leiden tot verlies van therapeutische werkzaamheid
Geneesmiddelen met effect op het gastro-intestinaal stelsel		
selectieve 5-HT3-receptor antagonisten (bijv. ondansetron, tropisetron, aprepitant)	↓ blootstelling selectieve 5-HT3-receptor antagonisten	Ondansetron wordt door meerdere CYP-enzymen gemetaboliseerd. Rifampicine 600 mg per dag verminderde de blootstelling (AUC) aan oraal toegediende ondansetron met 65 %. Rifampicine verminderde de AUC voor intraveneus toegediende ondansetron met 48%.
Geneesmiddelen met effect op het ademhalings-stelsel		
theofylline	↓ blootstelling aan theofylline	Theofylline is een klinische-indexremmer van CYP1A2. Bij rifampicine 600 mg per dag, werd de blootstelling (AUC) aan theofylline verminderd met 27%.

Substraatgenees-middelen*		
caffeïne	↓ 23% a	Inducerend effect van rifampicine 600 mg eenmaal daags. Gemetabolizeerd door het CYP1A2 enzym
tizanidine	↓ 54% b	Inducerend effect van rifampicine 600 mg eenmaal daags. Gemetabolizeerd door het CYP1A2 enzym
repaglinide	↓ 80% c	Inducerend effect van rifampicine 600 mg eenmaal daags. Gemetabolizeerd door het CYP2C8 enzym
omeprazole	↓ 75% d	Inducerend effect van rifampicine 600 mg eenmaal daags. Gemetabolizeerd door het CYP2C19 enzym
midazolam	↓ 96% b	Inducerend effect van rifampicine 600 mg eenmaal daags. Gemetabolizeerd door het CYP3A4 enzym
lamotrigine	↓ 44% b	Inducerend effect van rifampicine 600 mg eenmaal daags. Gemetabolizeerd door het UGT enzym
raltegravir	↓ 40% b	Inducerend effect van rifampicine 600 mg eenmaal daags. Gemetabolizeerd door het UGT enzym
mifepriston	↓ blootstelling aan mifepriston	Van rifampicine is aangetoond dat het de AUC van mifepriston 6,3 keer vermindert en de metabolieten, 22 hydroxymifepriston en N demethylmifepriston, respectievelijk 20-voudig en 5,9-voudig. Daarom kan verminderde werkzaamheid worden verwacht wanneer mifepriston gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend. Als gelijktijdig gebruik nodig is, moet de dosis mifepriston worden verhoogd.

↓ afname, ↑ : toename

* Het overzicht is enkel bedoeld als voorbeeld en is niet volledig
[a] en verhouding van gemiddeld 6 uur plasmaconcentraties van geneesmiddel tot metaboliet (cafeïne/paraxanthine verhouding),
[b] AUC van substraatgeneesmiddel
[c] mediane AUC van substraatgeneesmiddel
[d] verhouding van de gemiddelde AUC-waarden van geneesmiddel tot metaboliet (omeprazol/hydroxyomeprazol verhouding)

Effecten van andere geneesmiddelen op rifampicine en andere geneesmiddeleninteracties

- Er werd aangetoond dat antacida interfereren met de absorptie van rifampicine. De dagelijkse dosis rifampicine moet ten minste 1 uur vóór de inname van een antacidum worden toegediend.

- Wanneer rifampicine samen wordt genomen met para-aminosalicylzuur (P.A.S.) kunnen de serumspiegels van rifampicine dalen. Daarom moeten deze geneesmiddelen met een tussentijd van minstens 4 uur ingenomen worden

- Bij gelijktijdige toediening is er een daling van de concentratie van atovaquone en een stijging van de concentratie van rifampicine.

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

Interacties met diagnostiche en laboratoriumtesten:

- Er werd aangetoond dat therapeutische spiegels van rifampicine de gebruikelijke microbiologische bepalingen van foliumzuur en van vitamine B_{12} in serum inhiberen. Vandaar dat men andere bepalingsmethoden in overweging moet nemen.

- Er werd melding gemaakt van een tijdelijke verhoging van BSP en van de bilirubine bloedspiegel (zie rubriek 4.4). Deze bepalingen moeten daarom worden uitgevoerd vóór de ochtendinname van rifampicine.

- Het gebruik van rifampicine kan een invloed hebben op tests voor het opsporen van opiaten op basis van de methode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles on Solution). Bevestigingstests zoals gaschromatografie of massaspectrometrie moeten uitgevoerd worden.

- Rifampicine kan de uitscheiding via de gal verminderen van contraststoffen die in de radiologie gebruikt worden om de galblaas te visualiseren. Dit onderzoek moet daarom worden uitgevoerd vóór de ochtendinname van rifampicine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Rifampicine gaat doorheen de placentabarrière en verschijnt in het navelstrengbloed: het effect van rifampicine of van andere tuberculostatica op de foetus is evenwel niet gekend (zie ook rubriek 5.3).
Er zijn geen gekende gegevens betreffende het mogelijke effect op de vruchtbaarheid op lange termijn.
Er werden geen goed gecontroleerde studies uitgevoerd met rifampicine bij zwangere vrouwen.
Daarom is het aan te raden om rifampicine niet te gebruiken bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger zouden kunnen worden behalve wanneer het mogelijke voordeel het eventuele risico voor de foetus rechtvaardigt.

Wanneer rifampicine wordt toegediend tijdens de laatste weken van de zwangerschap, kunnen postnatale bloedingen bij moeder en kind optreden; hiervoor is vitamine K een aangewezen behandeling. Als het middel in het laatste trimester moet worden gebruikt, moeten dan ook passende coagulatietests worden uitgevoerd.

Borstvoeding
Rifampicine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De zuigeling mag geen moedermelk krijgen indien zijn moeder rifampicine neemt, tenzij de arts vindt dat het mogelijke voordeel opweegt tegen het eventuele risico voor de zuigeling.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentieverdeling volgens CIOMS wordt gebruikt, waar van toepassing: zeer vaak ≥ 10%; vaak ≥ 1 en < 10%; soms ≥ 0,1 en < 1%; zelden ≥ 0,01 en < 0,1%; zeer zelden < 0,01%, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen				pseudomembranaire colitis, griep
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		thrombocytopenie met of zonder purpura[1]	leuko-penie	gedissemineerde intravasculaire coagulatie, eosinofilie, agranulocytose, hemolytische anemie[4], vitamine K-afhankelijke coagulatiestoornissen
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie[4]
Endocriene aandoeningen				bijnierinsufficiëntie bij patiënten met gecompromitteerde bijnierfunctie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				verminderde eetlust

Psychische stoornissen				psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn, duizeligheid		hersenbloedingen en overlijdens bij het verderzetten of hervatten van de toediening van rifampicine na het verschijnen van purpura
Oogaandoeningen				traanverkleuring
Bloedvataandoeningen				shock[4], rood aanlopen, vasculitis, bloeding
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				dyspneu[4], piepende ademhaling[4], verkleurd sputum, interstitiële longziekte (inclusief pneumonitis)
Maagdarmstelsel-aandoeningen		misselijkheid, braken	diarree	maagklachten, verkleuring van de tanden die permanent kan zijn
Lever- en galaandoeningen				hepatitis, hyperbilirubinemie, cholestasis (zie rubriek 4.4: waarschuwingen)
Huid- en onderhuidaandoeningen				erythema multiforme zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, DRESS-syndroom[2] (zie rubriek 4.4), huidreactie, pruritus, pruritische uitslag, urticaria, allergische dermatitis, pemfigoïd, zweetverkleuring, acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				spierzwakte, myopathie, botpijn
Nier- en urinewegaandoeningen				acute nierschade[3,4], chromaturie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				post-partumbloeding, foetale-maternale bloeding
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				menstruatieklachten
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen				porfyrie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoor-nissen	pyrexie (koorts)[4], rillingen[4]	paradoxale 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 antituberculose-behandeling, wordt een paradoxale reactie genoemd, die wordt gediagnosticeerd nadat een slechte therapietrouw van de patiënt, resistentie tegen geneesmiddelen, bijwerkingen van anti-tuberculose therapie, secundaire bacteriële/schimmel-infecties.)*		oedeem
Onderzoeken		verhoogde bilirubine, verhoogde aspartaatamino-transferase, verhoogde alanineamino-transferase		verlaagde bloeddruk[4], verhoogd creatinine in het bloed, verhoogde leverenzymen

1 Meestal in geval van een intermitterende behandeling en meestal van immunologische oorsprong maar is omkeerbaar wanneer men de toediening van het geneesmiddel stopt van zodra purpura optreedt.
2 Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen.
3 Gewoonlijk te wijten aan niertubulusnecrose of tubulo-interstitiële nefritis.
4 Reacties die meestal optreden bij intermitterende dosisschema's en waarschijnlijk van immunologische oorsprong.
* Incidentie van paradoxale geneesmiddelenreactie: Een lagere frequentie is gerapporteerd als 9,2% (53/573) (gegevens tussen oktober 2007 en maart 2010) en een hogere frequentie is gerapporteerd als 25% (19/76) (gegevens tussen 2000 en 2010).

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

Nausea, braken, abdominale pijn, pruritus, hoofdpijn en toegenomen lethargie zullen zich waarschijnlijk kort na een acute inname voordoen. In geval van een ernstige aantasting van de lever kan bewustzijnsverlies optreden. Een tijdelijke toename van de leverenzymen en/of van bilirubine kan zich voordoen. Een bruin-rode of oranje verkleuring van de huid, van de urine, van het speeksel, van de tranen en van de feces zal zich voordoen, waarvan de intensiteit afhankelijk is van de ingenomen dosis.

Bij kinderen werd ook faciaal of periorbitaal oedeem gemeld. Hypotensie, sinustachycardie, ventriculaire aritmie, convulsies en hartstilstand werden in bepaalde gevallen met fatale afloop gemeld.

De acute letale of minimale toxische dosis werd niet duidelijk vastgesteld. Gevallen van niet-fatale acute overdosering bij volwassenen met dosissen van 9 tot 12 g rifampicine werden evenwel gemeld. Gevallen van acute fatale overdosering bij volwassenen werden gemeld met dosissen van 14 tot 60 g. In bepaalde van deze gevallen was er ook sprake van alcoholisme of antecedenten van alcoholisme. Gevallen van niet-fatale overdosering bij kinderen van 1 tot 4 jaar werden gemeld met dosissen van 100 mg/kg in één of twee toedieningen.
Alhoewel dit bij mensen nooit werd aangetoond, wijzen dierstudies op een mogelijke neuro-depressieve actie bij gebruik van zeer hoge doses rifampicine.

Bij een overdosering van rifampicine moet men zo snel mogelijk een maagspoeling uitvoeren. Een intensieve ondersteuningsbehandeling moet worden ingesteld en de afzonderlijke symptomen moeten worden behandeld van zodra ze optreden. Een anti-emetische behandeling kan noodzakelijk zijn voor de behandeling van ernstige nausea en braken. Een actieve diurese is aangewezen om de excretie van het middel te bevorderen. Bij bepaalde patiënten kan een hemodialyse aanbevolen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: tuberculostatica, ATC-code: J04AB02.

Rifampicine is een eerste keuze tuberculostaticum.

Spectrum:
Rifampicine is specifiek actief bij snelgroeiende extra-cellulaire organismen, maar vertoont tevens een intracellulaire bactericide activiteit en een bactericide activiteit tegenover *Mycobacterium tuberculosis* met trage en intermitterende groei. Het is ook actief tegenover *M. avium* complex, *M. kansasii* en *M. leprae*.

In vitro is rifampicine actief tegenover verschillende Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen.
Volgende soorten zijn gevoelig:
Staphylococcus aureus, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenza*, *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Brucella* spp. en *Legionella pneumoniae*.

Zowel penicillinase-producerende als niet-penicillinase-producerende kiemen evenals de stafylokokken die resistent zijn tegenover bèta-lactam antibiotica, zijn gevoelig voor rifampicine.

Type van resistentie:

- *In vitro* en *in vivo* werd een natuurlijke en een verworven resistentie waargenomen bij *Mycobacterium tuberculosis* en bij de meeste bacteriën die normaal gevoelig zijn.

Tot op heden werd geen melding gemaakt van overdraagbare plasmidegebonden resistentie noch van een inactiverend enzyme.

- De resistentie is van het chromosomale type en ontstaat in één stap.

- Afwezigheid van kruisresistentie met andere antibiotica-families.

- Resistente stammen van micro-organismen die oorspronkelijk gevoelig waren, ontwikkelen zich minder snel als men rifampicine in associatie met andere middelen toedient.

Werkingsmechanisme:
Rifampicine inhibeert de activiteit van het DNA afhankelijk RNA-polymerase op het niveau van gevoelige cellen.
Het reageert specifiek met het RNA-polymerase van de bacteriën, maar het remt dit enzyme niet bij zoogdieren.

Rifampicine dringt binnen in de fagocyten en oefent daar zijn bactericide activiteit uit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Rifampicine wordt goed geresorbeerd vanuit de maag en het duodenum. De resorptie is 100%. De absorptie van rifampicine vermindert indien het wordt ingenomen samen met voedsel of antacida.

Maximale serumconcentraties van de orde van 10 µg/ml worden gevonden ongeveer 2 tot 4 uur na toediening van een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht en in een lege maag.

Distributie
Rifampicine wordt in hoge mate verdeeld in het organisme en het is in therapeutisch doeltreffende concentraties aanwezig in verschillende organen en vloeistoffen van het lichaam, het cerebrospinale vocht inbegrepen.
De eitwitbinding van rifampicine is ongeveer 80%. Het grootste gedeelte van de vrije fractie is niet geïoniseerd en verspreidt zich dus vrij in de weefsels.

Biotransformatie
Na resorptie wordt rifampicine snel geëlimineerd in de gal en volgt er een entero-hepatische circulatie.
Tijdens dit proces ondergaat rifampicine een progressieve desacetylatie, zodanig dat het geneesmiddel in de gal praktisch volledig onder de gedesacetyleerde vorm voorkomt na een periode van 6 uur. Deze metaboliet behoudt in essentie zijn volledige antibacteriële activiteit.
Als gevolg van deze desacetylatie, wordt de intestinale reabsorptie verminderd en de eliminatie vergemakkelijkt.

Eliminatie
Tot 30% van de dosis wordt via de urine uitgescheiden waarvan ongeveer de helft in onveranderde vorm.

Bij normale personen is de biologische halfwaardetijd van rifampicine in serum ongeveer 3 uur na toediening van een dosis van 600 mg en ongeveer 5,1 uur na toediening van een dosis van 900 mg.

Bij herhaalde toediening, vermindert de halfwaardetijd en bereikt waarden in de orde van 2 tot 3 uur.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie
Aan een dosis tot 600 mg per dag, is er geen verschil ij in de halfwaardetijd bij patiënten met nierinsufficiëntie, daarom is er geen enkele aanpassing van de posologie vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teratogeniciteit
Men heeft aangetoond dat rifampicine teratogeen is bij knaagdieren wanneer het wordt toegediend in grote hoeveelheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Rifadine 150 mg capsules, hard
Inhoud capsule: maïszetmeel, magnesiumstearaat.
Capsule zelf: erythrosine, gelatine, indigotine, titaniumdioxide.

Rifadine 300 mg capsules, hard
Inhoud capsule: maïszetmeel, magnesiumstearaat.
Capsule zelf: erythrosine, gelatine, indigotine, titaniumdioxide.

Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Injectieflacon met poeder: natriumformaldehydesulfoxalaat, natriumhydroxide.
Ampul met oplosmiddel: water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Rifadine 150 mg en 300 mg capsules, hard
Niet van toepassing.

Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Men mag geen andere geneesmiddelen in de infusie mengen.

6.3 Houdbaarheid

Rifadine 150 mg en 300 mg capsules, hard
3 jaar.

Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Poeder
3 jaar

Verdunde Oplossing
Houdbaarheid na reconstitutie:
In water voor injecties (bijgeleverde ampul) : 30 uur

Houdbaarheid na verdunning:

- Na reconstitutie in water voor injecties en daaropvolgende verdunning in glucose 5 %: 8 uur
- Na reconstitutie in water voor injecties en daaropvolgende verdunning in NaCl 0,9%: 6 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rifadine 150 mg capsules, hard
Blisterverpakking (PVC/Alu)
Dozen met 16 en 100 capsules

Rifadine 300 mg capsules, hard
Blisterverpakking (PVC/Alu)
Dozen met 8 en 50 capsules

Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Poeder: Injectieflacon van 20 ml in kleurloos type I glas voorzien van een grijze bromobutylelastomeer stop, een aluminiumsluiting en een hemelsblauwe plastic 'flip-off' capsule.

Oplosmiddel: ampul in kleurloos type I glas met 10 ml oplosmiddel.

Dozen met 1 injectieflacon met poeder + 1 ampul met oplosmiddel en met 10 injectieflacons met poeder + 10 ampullen met oplosmiddel.
Uitsluitend bestemd voor hospitaalgebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing (I.V.):

Reconstitueer het gevriesdroogde poeder door 10 ml steriel water voor injectie in een flesje te mengen met 600 mg rifampicine voor injectie. Draai het mengsel in het flesje rustig rond om het antibioticum te laten oplossen. De resulterende oplossing bevat 60 mg rifampicine per ml en is tot maximaal 30 uur stabiel bij kamertemperatuur. Voorafgaand aan toediening verwijdert u uit de gereconstitueerde oplossing een volume dat gelijk is aan de berekende hoeveelheid rifampicine die moet worden toegediend, en verdunt u deze hoeveelheid met 500 ml infusieoplossing. Wanneer het poeder volledig opgelost is en het schuim verdwenen, moet men onmiddellijk de oplossing verdunnen met 500 ml 5% glucose-oplossing (voor 600 mg rifampicine) of bij gebrek daaraan, in fysiologisch serum.
Men mag geen andere geneesmiddelen in de infusie mengen. Goed mengen en toedienen via infusie in een tempo waarin de volledige infusiehoeveelheid kan worden opgenomen in maximaal 3 uur.

Verdunningen met 5% glucoseoplossing voor injectie (D5W) zijn tot maximaal 8 uur stabiel bij kamertemperatuur en dienen binnen dit tijdsbestek worden voorbereid en gebruikt. Na die tijd kan rifampicine gaan neerslaan in de infusieoplossing. Verdunningen met een reguliere zoutoplossing zijn tot maximaal 6 uur stabiel bij kamertemperatuur en dienen binnen dit tijdsbestek worden voorbereid en gebruikt. Andere infusieoplossingen worden niet aanbevolen.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel. : + 32 2 710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

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

Rifadine 150 mg capsules, hard: BE069781
Rifadine 300 mg capsules, hard: BE070917
Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:
BE119314

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

Datum van eerste vergunning:
Rifadine 150 mg capsules, hard: 01-08-1969
Rifadine 300 mg capsules, hard: 01-03-1973
Rifadine 600 mg I.V. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:
23-06-1982

Datum van hernieuwing van de vergunning: 18-07-2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 01/2026