

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rifampicine Sandoz 150, capsules 150 mg
Rifampicine Sandoz 300, capsules 300 mg
Rifampicine Sandoz 450, omhulde tabletten 450 mg
Rifampicine Sandoz 600, omhulde tabletten 600 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rifampicine 150, 300, 450 en 600 mg.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.
Omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Mycobacteriële infecties

Tuberculose

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

Lepra

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

Niet-mycobacteriële infecties

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

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

Brucellose

In combinatie met een tetracyclinederivaat, bijvoorbeeld doxycycline.

Meningokokken-Meningitis-profylaxe

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Mycobacteriële infecties

Tuberculose

Volwassenen met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg	450 mg/dag
Volwassenen met een lichaamsgewicht van 50 kg en hoger	600 mg/dag
Zuigelingen en kinderen	10-20 mg/kg/dag

Maximale dosering

600 mg/dag

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

Bij elke bacteriologisch bewezen tuberculose dient een gevoeligheidsbepaling te worden verricht. In verband met het optreden van resistentie moet monotherapie te

allen tijde worden vermeden. Wanneer de patiënt tot de risicogroep voor resistentie behoort, dient de intensieve fase van de behandeling in afwachting van het resistentiepatroon uit ten minste vier of vijf medicamenten te bestaan (ten minste twee waarvoor de tuberkelbacterie waarschijnlijk wel gevoelig is). Op basis van het resistentiepatroon moet de behandeling worden voortgezet.

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

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

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

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

Lepra

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

Multibacteriële vormen (LL,BL,BB)

Volwassenen

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

Kinderen van 3-7 jaar

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

Kinderen van 8-12 jaar

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

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

Paucibacillaire vormen (TT,BT)

Volwassenen

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

Kinderen vanaf 3 jaar

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

Behandelingsduur: minstens 6 maanden.

Niet-mycobacteriële infecties

In combinatie met andere antibiotica/chemotherapeutica.

Volwassenen

600-1200 mg/dag in 2 doses.

Kinderen vanaf 3 jaar

10-20 mg/kg/dag.

Brucellose

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

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

Behandelingsduur: ca. 45 dagen.

Meningokokken-Meningitis-profylaxe

Volwassenen: 600 mg tweemaal per dag met tussenpozen van 12 uur gedurende 2 dagen.

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

Deze profylactische behandeling dient zo vroeg mogelijk te beginnen.

Kinderen

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

Ouderen

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Wijze van gebruik

Om een optimale absorptie te verzekeren, dient Rifampicine Sandoz bij voorkeur op de nuchtere maag te worden ingenomen, d.w.z. tenminste 0,5 uur vóór de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende of vermoede overgevoeligheid voor rifamycinen en/of voor één van de hulpstoffen.
- Een medicatiehistorie van door geneesmiddelen geïnduceerde hepatitis en acute leverziekten ongeacht de oorzaak hiervan.
- Porfyrie.
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 25 ml/min) (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik).
- Gelijktijdig gebruik met voriconazol en proteaseremmers, met uitzondering van ritonavir bij een volledige dosering of 600 mg tweemaal daags (zie 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van rifampicine dient onmiddellijk gestaakt te worden als ernstige acute overgevoeligheidsreacties optreden, zoals trombocytopenie, purpura, hemolytische anemie, dyspnoe en astma-achtige aanvallen, shock of nierfalen. Deze bijwerkingen kan rifampicine uitlokken in uitzonderlijke gevallen. Patiënten bij wie zulke reacties optreden, mogen nooit meer behandeld worden met rifampicine.

Het gebruik van rifampicine dient gestaakt te worden als andere symptomen van overgevoeligheid ontstaan, zoals koorts of huidreacties. Om veiligheidsredenen dient de behandeling met rifampicine dan niet te worden voortgezet of te worden hervat.

Voor kinderen jonger dan 3 jaar of voor kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg kan de juiste dosering niet altijd bereikt worden met de tabletten of capsules. Voor deze doseringen kan rifampicine suspensie gebruikt worden.

Vanwege het risico op ernstige leverbeschadiging, dient voor de behandeling van een latente tuberculose infectie (LTBI) rifampicine met pyrazinamide niet te worden ingesteld. Artsen worden geadviseerd om gebruik te maken van de aanbevolen alternatieve mogelijkheden voor de behandeling van LTBI. Rifampicine en pyrazinamide dienen slechts te worden toegepast voor de behandeling van personen met actieve tuberculose.

Een gecombineerde chemotherapie is nodig om de groei van resistente stammen te verhinderen.

Intermitterende therapie

Omdat het voornamelijk bij intermitterende therapie optredende influenza-achtige syndroom (zie onder "Bijwerkingen") een voorbode kan zijn van ernstige complicaties zoals trombocytopenie, purpura, hemolytische anemie, dyspneu en astma-achtige aanvallen, shock, en nierinsufficiëntie, dient te worden overwogen, om bij het optreden van influenza-achtige verschijnselen tijdens intermitterende therapie met rifampicine, over te schakelen naar een dagelijkse medicatie.

Indien het influenza-achtige syndroom een relatief ernstige vorm aanneemt, moet steeds overgeschakeld worden naar een dagelijkse therapie.

Indien de bovengenoemde ernstige complicaties optreden, moet de behandeling met rifampicine direct worden gestaakt en nooit worden hervat.

Wanneer men overschakelt van een intermitterende naar een dagelijkse therapie, moet insluipend gedoseerd worden. Men begint met ongeveer 75 tot 150 mg op de eerste dag. De gewenste therapeutische dosis moet binnen 3 à 4 dagen bereikt zijn.

Gedurende die tijd moet de nierfunctie van de patiënt zorgvuldig bewaakt worden.

Corticosteroiden kunnen van nut zijn voor het verzwakken van mogelijke immuno-pathologische reacties.

Hervatting van de therapie na onderbreking

Omdat in zeldzame gevallen bij hervatting van de therapie ernstige reacties zoals shock en nierinsufficiëntie kunnen optreden, moet onder zorgvuldige bewaking "insluipend" gedoseerd worden.

Voorzorgen

Patiënten die worden overgezet naar orale behandeling met rifampicine, dienen te worden geïnformeerd over de gevolgen van het stoppen van de behandeling of het niet tijdig innemen van het geneesmiddel.

Pasgeborenen

Zowel de prematuren als de normale pasgeborenen dienen alleen in noodgevallen en met buitengewone voorzichtigheid te worden behandeld, omdat hun leverenzymstelsel nog niet ten volle ontwikkeld is.

Leverziekten, ondervoeding, alcoholisme

Rifampicine wordt gemetaboliseerd in de lever. Verhoogde transaminasespiegels, tot boven de bovengrens van de normale waarde (UNL), treden vaak op.

Leverfunctiestoornissen die kunnen optreden gedurende de eerste weken van behandeling verdwijnen meestal vanzelf gedurende de derde behandelmaand, zonder de behandeling te onderbreken. Hoewel tijdens het gebruik van rifampicine lichte

verhoging van de leverenzymen vaak optreedt, zijn gevallen van klinische geelzucht of bewijs van hepatitis zeldzaam. Bij patiënten die zowel isoniazide als rifampicine gebruiken, wordt rifampicine in verband gebracht met een cholestatisch patroon met verhoogde alkalische fosfatase, terwijl een toename in de transaminases mogelijk veroorzaakt wordt door isoniazide, rifampicine, of de combinatie van beide middelen. Bij patiënten met chronische leverziekten, en bij chronische alcoholici en ondervoede patiënten moet het therapeutische nut van een behandeling met rifampicine zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico, dat verdere leverbeschadiging optreedt. Dit geldt vooral voor de combinatie van isoniazide en/of pyrazinamide met rifampicine. Bij een sterk verminderde leverfunctie of bij geelzucht kan het noodzakelijk zijn om de dosering te verlagen (zie ook "Contra-indicaties").

Behandeling dient onder medisch toezicht plaats te vinden. Bij deze patiënten dient de leverfunctie zorgvuldig gevolgd te worden. In het bijzonder dienen serum glutamine pyruvate transaminase (SGPT/ALAT) en serum glutamine oxaloacetate transaminase (SGOT/ASAT) voor aanvang van de behandeling te worden bepaald en dit dient wekelijks of tweewekelijks te worden herhaald gedurende de therapie. Als signalen van hepatocellulaire beschadiging optreden, dient het gebruik van rifampicine te worden gestaakt.

Een matige toename van bilirubine en/of transaminasespiegels is op zichzelf geen indicatie voor onderbreking van de behandeling; het is beter de beslissing te nemen na herhaling van de leverfunctietesten waarbij trends in de spiegels worden bijgehouden en deze te beschouwen in vergelijking met de klinische conditie van de patiënt.

Het wordt aanbevolen de behandeling met rifampicine te staken als de leverfunctie niet naar de normale waarden terugkeert of als de transaminases 5x de UNL-waarden overstijgen.

Voor aanvang van de behandeling dient bij alle tuberculosepatiënten de leverfunctie te worden gemeten. Als bij een patiënt geen aanwijzingen zijn van een bestaande leverziekte en de leverfunctie is normaal voordat de behandeling wordt gestart, dienen leverfunctietesten slechts bij herhaling te worden uitgevoerd als koorts, braken, geelzucht of andere verslechtering van de conditie van de patiënt optreedt.

Als klinisch significante wijzigingen in de leverfunctie optreden, dient de behandeling met rifampicine te worden gestaakt en dient de noodzaak voor andere vormen van antituberculotherapie en een andere beleid te worden overwogen. Men dient dringend advies van een tuberculosespecialist in te winnen. Als de behandeling met rifampicine wordt voortgezet nadat de leverfunctie tot normaalwaarden is teruggekeerd, dient de leverfunctie dagelijks te worden gevolgd totdat de onderhoudsdosering is bereikt. Vervolgens dient de leverfunctie gedurende twee weken wekelijks getest te worden en daarna elke twee weken gedurende de volgende zes weken. De leverfunctie dient daarna periodiek te worden gevolgd.

Hematologie

Het bloedbeeld dient gevolgd te worden gedurende langdurige behandeling en bij patiënten met leverfunctiestoornissen. De behandeling met rifampicine dient voorgoed gestaakt te worden als trombocytopenie of purpura optreden.

Meningokokken-Meningitis-profylaxe

Omdat de mogelijkheid bestaat, dat zich bacteriële resistentie ontwikkelt, moeten de profylactisch behandelde contactpersonen zorgvuldig bewaakt worden; men moet speciaal letten op eventuele eerste tekenen van een manifeste infectie.

Rifampicine Sandoz mag niet worden gebruikt voor de behandeling van een manifeste meningokokken-infectie.

Contraceptie

Om gedurende de behandeling met Rifampicine Sandoz zwangerschap te vermijden moeten niet-hormonale voorbehoedmiddelen gebruikt worden (zie onder "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Uit te voeren tests

Bij langdurige therapie moeten periodieke controles van het bloedbeeld en de leverfunctie plaatsvinden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De invloed van andere geneesmiddelen op rifampicine

Antacida, opiaten, anticholinergica en ketoconazolvermindere de biologische beschikbaarheid van rifampicine. Om deze interactie te vermijden, dient rifampicine tenminste 1 uur voor deze middelen te worden ingenomen.

Probenicid geeft bij gelijktijdig gebruik een verhoging van de AUC van rifampicine.

De invloed van rifampicine op andere geneesmiddelen

Rifampicine is de sterkste inductor van het cytochroom P450-systeem (CYP450), met name van de twee subfamilies CYP3A en CYP2C die samen meer dan 80% van de isoenzymen van CYP-450 vertegenwoordigen. Aldus kan rifampicine het metabolisme versnellen van vele gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk worden gemetaboliseerd door deze twee CYP450-subfamilies. Bovendien induceert rifampicine ook UDP-glucuronyltransferases, dit zijn andere enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van verscheidene geneesmiddelen. Dit kan resulteren in subklinische plasmaspiegels van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met als gevolg een verminderd of zelfs een verlies van effect.

Geneesmiddelen die door middel van metabolisatie worden geëlimineerd dienen slechts gelijktijdig met rifampicine te worden gebruikt als de plasmaconcentraties of klinische reactie/bijwerkingen kunnen worden gevolgd en de dosering voldoende kan worden aangepast. Tijdens rifampicinetherapie dienen de plasmaspiegels regelmatig gevolgd te worden en gedurende 2-3 weken na stoppen van de behandeling.

Het enzyminducerende effect van rifampicine is maximaal binnen ongeveer 10 dagen, waarna het effect aanhoudt. Na stoppen van de rifampicine behandeling neemt het inducerende effect geleidelijk af over een periode van 2 of meer weken. Men dient rekening te houden met deze factoren bij de dosering van andere geneesmiddelen.

Als de invloed van rifampicine op de concentraties van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt beschouwd, gelden de volgende aanbevelingen:

Interacties met rifampicine:

Gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen met rifampicine is gecontraïndiceerd:

voriconazol en proteaseremmers, met uitzondering van ritonavir bij een volledige dosering of 600 mg tweemaal daags (zie 4.3 Contraïndicaties).

Gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva met rifampicine wordt niet aanbevolen (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik).

Gelijktijdig gebruik van rifampicine met de volgende geneesmiddelen vereist een voorzorg bij gebruik door specifieke parameters te volgen of door klinische bewaking:

- het analgeticum etorocoxib.
- de anti-arrhythmica disopyramide, kinidine, lorcaïnide, mexiletine, propafenon, tocaïnide.
- de antibacteriele middelen chlooramfenicol, claritromycine, dapson en telitromycine
- anti-emetica uit de groep van de 5-HT₃ receptor antagonisten (tropisetron, ondansetron)
- de anti-epileptica carbamazepine, fenytoïne en tiagabine..
- het antihelminthicum praziquantel.
- het antihistaminicum fexofenadine.
- het antihormoon gestrinon.
- de antimycotica uit de azol groep (voriconazol is gecontra-indiceerd, zie 4.3 Contraïndicaties) en terbinafine.
- het antiprotozoicum atovaquone
- antivirale middelen als atazanavir, efavirenz, nevirapine, ritonavir, zidovudine.
- benzodiazepines en de benzodiazepine-achtige hypnotica zaleplon en zolpidem
- beta-receptor antagonisten indien hepatisch gemetaboliseerd, zoals metoprolol, propranolol en indien gebruikt bij hart insufficiëntie vanwege de lage therapeutische marge in de indicatie (carvedilol)
- calciumantagonisten.
- cimetidine.
- corticosteroiden.
- de cholesterol-syntheseremmers fluvastatine, simvastatine.
- digitalis preparaten.
- hexobarbital.
- immunosuppressiva zoals azathioprine, ciclosporine, leflunomide, tacrolimus en sirolimus.
- oestrogenen en progestagenen als hormonale substitutie therapie.
- de oncolytica gefitinib en irinotecan.
- de opioïden methadon en morfine.
- orale anticoagulantia.
- orale antidiabetica uit de groep van de meglitinidederivaten (inclusief nateglinide en repaglinide) en de sulfonylureumderivaten.
- de psychopharmaca buspiron, clozapine en haloperidol
- de RAAS remmers enalapril en imidapril
- theophylline
- thyroïd hormonen
- tricyclische antidepressiva inclusief nortriptyline.

Hoewel het tegelijkertijd gebruiken van isoniazide, pyrazinamide en rifampicine gebruikelijk is en therapeutisch waardevol is, kan de leverbeschadigende werking toenemen.

Rifampicine kan de uitscheiding met de gal van röntgencontrastmiddelen die voor de galblaas gebruikt worden, vertragen.

Microbiologische methoden voor de bepaling van foliumzuur en vitamine B₁₂ in het serum kunnen gedurende de behandeling met Rifampicine Sandoz niet worden toegepast.

De uitscheiding van broomsulfaleïne wordt door rifampicine tijdelijk competitief geremd. Om vals-positieve resultaten te vermijden, moet de broomsulfaleïne-test 's morgens vóór het innemen van Rifampicine Sandoz worden uitgevoerd.

Halothaan, indien gelijktijdig toegediend met rifampicine, kan de hepatotoxiciteit van beide geneesmiddelen verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

De rijvaardigheid kan mogelijk beïnvloed worden door het optreden van bepaalde bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid etc.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties zijn van toepassing:

Vaak: >1/100 tot <1/10

Soms: > 1/1.000 tot < 1/100

Zelden: > 1/10.000 tot < 1/1.000

Zeer zelden: < 1/10.000, inclusief incidentele meldingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: voorbijgaande leukopenie, eosinofilie, agranulocytose. Trombocytopenie en trombocytopenische purpura worden tijdens intermitterende therapie vaker waargenomen dan bij continue dagelijkse toediening, waarbij dit zeer zelden optreedt. Wanneer toediening van rifampicine wordt voortgezet na het optreden van purpura, zijn cerebrale hemorrhagie en fatale gevallen gemeld (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Hemolyse en hemolytische anemie.

Endocriene aandoeningen

Zelden: menstruatiestoornissen (in extreme gevallen amenorrhoea); inductie van een Addison's crisis bij patiënten met de ziekte van Addison (zie 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Psychische stoornissen

Zelden: Verwardheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: vermoeidheid, slaperigheid, hoofdpijn, lichthoofdigheid, duizeligheid.

Zelden: ataxie, spierzwakte.

Oogaandoeningen

Vaak: roodheid van de ogen, permanente verkleuring van zachte contactlenzen.

Zelden: visuele stoornis, ernstige voortekenen en symptomen zoals van exudatieve conjunctivitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: anorexie, nausea, buikpijn, opgeblazen gevoel.

Zelden: braken of diarree.

Zeer zelden: geïsoleerde gevallen van erosieve gastritis en pseudomembraneuze colitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: opvliegers, jeuk met of zonder huiduitslag, urticaria.

Zelden: ernstige huidreacties zoals Stevens Johnson Syndroom en gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties, bijv. exfoliatieve dermatitis, Lyell's syndroom en pemphigoïde reacties.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: asymptomatische toename van de leverenzymen (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zelden: hepatitis of geelzucht, inductie van porfyrie (zie 4.3 Contraïndicaties).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: bloed-ureum verhoogd, bloed-urinezuur verhoogd. Acut nierfalen als gevolg van hemoglobinurie, hematurie, interstitiële nefritis, glomerulonefritis en tubulaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: roodverkleuring van lichaamsvloeistoffen en afscheidingen zoals urine, sputum, tranen, faeces, speeksel en zweet.

Zelden: circulatoire collaps, shock, oedeem.

Bijwerkingen, die vooral gedurende een intermitterende therapie optreden of bij hervatting van de therapie na een onderbreking:

Bij patiënten die rifampicine niet dagelijks innemen of bij patiënten die een behandeling met rifampicine hervatten na een tijdelijke onderbreking, kan een influenza-achtig syndroom ("griep-syndroom") voorkomen, dat waarschijnlijk een immunopathologische oorsprong heeft. Het wordt gekarakteriseerd door koorts, koude rillingen, soms hoofdpijn, duizeligheid en pijn in het bewegingsapparaat. In zeldzame gevallen kan het "griep-syndroom" gevolgd worden door trombocytopenie, purpura, dyspnoe, astma-achtige aanvallen, hemolytische anemie, shock en acuut nierfalen. Deze ernstige complicaties kunnen echter ook onafhankelijk van het "griep-syndroom" optreden, voornamelijk als behandeling met rifampicine hervat wordt na een tijdelijke onderbreking, of als rifampicine slechts een keer per week in hoge doses (25 mg/kg of meer) wordt toegediend. Als rifampicine in lagere doses (600 mg) 2 à 3 maal per week wordt toegediend, treedt het influenza-achtige syndroom slechts zelden op, waarbij de incidentie dan vergelijkbaar is met de incidentie bij dagelijkse toediening.

4.9 Overdosering

Symptomen

Toxiciteit: In de praktijk is gebleken dat symptomen en de uitkomst van overdosering variabel zijn: Bij volwassenen leidden doses van 14-15 g en hoger tot letale intoxicatie. Doses van 9-12 g leidden tot matige intoxicatie.

Symptomen: Gastro-intestinale klachten, braken, zweten, dyspnoe, toevallen, nierfalen, leverproblemen, verminderd bewustzijn, lethargie, gegeneraliseerde jeuk. Rood-oranje verkleuring van de huid en de urine, gezichtsoedeem. Mogelijk longoedeem.

Behandeling

Indien hiertoe opdracht wordt gegeven, maagspoeling, herhaalde doses actieve kool. Symptomatische behandeling. Dialyse kan noodzakelijk zijn in het geval van nierfalen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

ATC-classificatie

ATC-code: J04A B02

Farmacotherapeutische groep: Tuberculosemiddelen. Rifampicine is een antibioticum uit de groep van de rifamycines.

Werkingsmechanisme

Rifampicine remt de van DNA afhankelijke RNA polymerase van gevoelige bacteriestammen, doch zonder het overeenkomstige zoogdierenzym te beïnvloeden. Het heeft zowel in vitro als in vivo een bactericide effect op *Mycobacterium tuberculosis*, terwijl de werkzaamheid tegen andere, atypische Mycobacteriumsoorten varieert. Het bactericide werkingsspectrum bevat ook *Mycobacterium leprae*, alsmede verscheidene andere grampositieve en gramnegatieve bacteriën. In vivo oefent rifampicine niet alleen een effect uit op micro-organismen in de extracellulaire ruimten, maar ook op die welke zich binnen de cellen bevinden. Ook het steriliserende effect van rifampicine is van klinisch belang.

Resistentiemechanisme

Omdat met rifampicine een relatief snelle "one-step" selectie van resistente bacteriën optreedt, mag dit geneesmiddel niet gebruikt worden als monotherapie voor de behandeling van manifeste infecties. Tegen rifampicine resistente bacteriën vertonen geen kruisresistentie ten opzichte van andere antibiotica met uitzondering van de rifampicines.

De volgende graad van resistentie werd waargenomen bij nieuwe gevallen (bij nog niet eerder behandelde patiënten) binnen west en centraal Europa (gegevens zijn gebaseerd op het EuroTB project, maart 2002):

Agens	Resistance
Rifampicine	0,7 % (range: 0 – 2,1%)

Microbiologische gevoeligheid

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

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

Mycobacterium tuberculosis
Staphylococcus aureus
Neisseria meningitidis
Brucella
Mycobacterium leprae ("mouse footpad")

De prevalentie van resistentie kan zowel geografisch als in tijd variëren. Locale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Deze informatie geeft enkel bij benadering een richtsnoer omtrent de kans dat micro-organismen wel of niet gevoelig zijn voor rifampicine.

Informatie uit klinische studies

Extrapulmonale tuberculose:

Hoewel er voor extrapulmonale tuberculose niet dezelfde zorgvuldig uitgevoerde studies zijn gedaan als voor pulmonaire tuberculose, wordt door de WHO, IUATLD en verschillende nationale commissies zoals de "American Thoracic Society"

voor de behandeling van extrapulmonaire tuberculose een kortdurende chemotherapie aanbevolen: DOTS short course 6 maanden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De werkzame stof wordt uit de capsules en de omhulde tabletten goed geabsorbeerd.

De hoogte van de plasmaspiegels is in sterke mate afhankelijk van de dosering; dit houdt verband met de leververzadiging. De absorptie is afhankelijk van de vullingstoestand van de maag; gelijktijdige voedselopname kan de absorptie van rifampicine negatief beïnvloeden. Om een optimale absorptie te verzekeren, dient Rifampicine Sandoz op de nuchtere maag te worden ingenomen, d.w.z. ½-1 uur vóór het ontbijt, resp. vóór de maaltijd.

Circa 2 uur na een éénmalige toediening van 600 mg Rifampicine Sandoz op de nuchtere maag wordt een maximale serumconcentratie van circa 10 µg/ml bereikt.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume bij volwassenen bedraagt 1,6 l/kg en 1,1 l/kg bij kinderen. De plasma-eiwitbinding bedraagt 84-91%.

Rifampicine Sandoz dringt snel door in verscheidene lichaamsvloeistoffen en weefsels, waaronder het botweefsel. Alleen bij hersenvliesontsteking dringt rifampicine ook door de bloed-liquor-barrière. De concentraties zijn 6-30% van de concentraties in serum (600 mg rifampicine oraal).

Rifampicine passeert de placenta bij de mens en wordt uitgescheiden in de moedermelk. De hoeveelheid die de zuigeling via de moedermelk ontvangt is ca. 0,05% van de aan de moeder toegediende dosis.

Biotransformatie

In de lever wordt het rifampicine hoofdzakelijk omgezet in het micro-biologisch actieve 25-O-desacetyl-rifampicine, dat, evenals het onveranderde rifampicine, een enterohepatische kringloop ondergaat. Bovendien worden polaire metabolieten gevormd. Rifampicine induceert zijn eigen metabolisme.

Eliminatie

De halfwaardetijd voor de eliminatie uit het plasma is afhankelijk van de dosis en bedraagt na een éénmalige toediening van 300 mg circa 2½ uur, van 600 mg circa 3 à 4 uur en van 900 mg ongeveer 5 uur. Na een dagelijkse toediening gedurende enkele dagen, vermindert de biologische beschikbaarheid van rifampicine; bij herhaalde dagelijkse doses van 600 mg daalt de halfwaardetijd tot 1 à 2 uur. Ten gevolge van zijn enzym-inducerende effect in de lever, versnelt rifampicine zijn eigen stofwisseling, zodat zijn systemische klaring, die na de eerste toediening circa 6 l. per uur bedraagt, na herhaalde toediening stijgt tot ongeveer 9 l. per uur. Rifampicine en desacetyl-rifampicine worden vooral met de gal uitgescheiden. Circa 80% van de met de gal uitgescheiden hoeveelheid bestaat uit het desacetyl-rifampicine.

De polaire metabolieten worden met de urine uitgescheiden.

Bij een dosering van 150-900 mg, wordt 4-18% van de dosis, onveranderd, dosis-afhankelijk in de urine uitgescheiden.

Karakteristieken bij patiënten

Bij oudere patiënten zijn de plasmaconcentraties vergelijkbaar met de plasmaconcentraties bij jonge patiënten.

Ingeval van verminderde nierfunctie wordt de halfwaardetijd pas bij doses boven 600 mg verlengd. Mits de uitscheidingsfunctie van de lever normaal is, hoeft de rifampicine dosis bij patiënten met verminderde nierfunctie niet te worden verlaagd tot minder dan 600 mg per dag.

Rifampicine wordt door peritoneale dialyse of hemodialyse geëlimineerd. Het is niet noodzakelijk de dosering gedurende dialyse aan te passen.

Bij patiënten met verminderde leverfunctie zijn de plasmaconcentraties verhoogd en is de halfwaardetijd verlengd (zie ook "Leverziekten, ondervoeding, alcoholisme" en "Uit te voeren tests" in de rubriek "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

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

Reproductietoxiciteit

Bij hoge doses bleek rifampicine bij muizen en ratten in zoverre teratogeen te zijn, dat spina bifida en een gespleten gehemelte vaker voorkwamen. Bij konijnen werd geen teratogeen effect geconstateerd. Bij alle drie de diersoorten werden specifieke embryotoxische effecten bij hoge doses waargenomen.

Er is eveneens een studie uitgevoerd bij ratten waarbij geen teratogene effecten zijn waargenomen.

Genotoxiciteit

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules

* Calciumstearaat

* Lactose

Capsulewand

- * Rood ijzeroxide (E 172)
- * Geel ijzeroxide (E 172; alleen capsules 300 mg)
- * Zwart ijzeroxide (E 172; alleen capsules 300 mg)
- * Titaandioxide (E 171)
- * Gelatine

Drukinkt

- * Shellac Glaze in IMS 74 OP
- * IMS 74 OP BP
- * N-butyl Alcohol
- * Propyleen Glycol
- * Isopropyl alcohol
- * Zwart ijzeroxide (E 172)

Omhulde tabletten

- * Calciumstearaat
- * Natriumlaurylsulfaat
- * Maïszetmeel
- * Natriumcarboxymethylcellulose (E 466)
- * Talk (E 553b)
- * Hypromellose (E 464)
- * Copolymeer van vinylpyrrolidon/vinylacetaat
- * Titaandioxide (E 171)
- * Microkristallijne cellulose (E 460)
- * Macrogol 8000
- * Povidon (E 1201)
- * Saccharose
- * Geel ijzeroxide (E 172, alleen omhulde tabletten 600 mg)
- * Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

Rifampicine Sandoz is 4 jaar houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaren in goed gesloten verpakking (Securitainer) of in de originele verpakking (strip).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Rifampicine Sandoz 450: 30 omhulde tabletten in PVC/PE/PVDC/aluminium strip of in PP-pot (Securitainer)

Rifampicine Sandoz 600: 30 omhulde tabletten in PVC/PE/PVDC/aluminium strip of in PP-pot (Securitainer)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Zie "Dosering en wijze van toediening".

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

Rifampicine Sandoz, capsules 150 mg	RVG 05761
Rifampicine Sandoz, capsules 300 mg	RVG 06090
Rifampicine Sandoz, omhulde tabletten 450 mg	RVG 07190
Rifampicine Sandoz, omhulde tabletten 600 mg	RVG 07191

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING

Laatste volledige herziening April 2007

Laatste gedeeltelijk herziening betreft rubriek 6.1: 02 september 2009