



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 1-9-2010
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 58212

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **RIFAMPICIN**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ 1052/Τεύχος Δεύτερο/12-7-2010) «Περί μεταβίβασης δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ»,
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-5/8-1-2010.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **RIFAMPICIN** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**
4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
 - 4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις**
 - Ενεργός φυματίωση σε συνδυασμό πάντα με άλλα αντιφυματικά
 - Νόσος του Hansen
 - Χημειοπροφύλαξη μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας
 - 4.2 **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η ημερήσια δόση είναι 600 mg σε εφάπαξ από του στόματος χορήγηση. Για τα παιδιά η δοσολογία είναι 10-20 mg/kg βάρους σώματος (μέγιστη 600 mg). Συνιστάται η λήψη του «όνομα προϊόντος» με άδειο στομάχι, 30 λεπτά τουλάχιστον πριν από το γεύμα ή 2 ώρες μετά το γεύμα (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης» και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα:

Ενήλικες:

Φυματίωση: Στη θεραπεία της φυματίωσης, η ριφαμπικίνη πρέπει πάντοτε να χορηγείται με ένα τουλάχιστον αντιφυματικό φάρμακο. Η ημερήσια δόση είναι 10 mg/kg. Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης ποσότητας μεγαλύτερης των 600 mg ημερησίως.

1. **Χημειοθεραπεία βραχείας διάρκειας:** Αρχική περίοδος (2 μηνών): Χορήγηση ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης και στρεπτομυκίνης ή εθαμβουτόλης ημερησίως ή 2-3 φορές την εβδομάδα υπό άμεση θεραπευτική παρακολούθηση. Σε άτομα με γνωστή χαμηλή πιθανότητα αρχικής αντοχής στην ισονιαζίδη, δυνατόν να γίνει αποδεκτό το αρχικό δοσολογικό σχήμα με λιγότερα από τα τέσσερα φάρμακα.

Στην περίπτωση που ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός ή εμφανίζει επίχρισμα ή καλλιέργεια θετική μετά από αυτό το χρονικό διάστημα θα πρέπει να συμβουλευτείται ειδικό φυματολόγο.

Συνέχιση της θεραπείας (4 μήνες ή και περισσότερα): Χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης ημερησίως ή 2-3 φορές την εβδομάδα υπό άμεση παρακολούθηση για ευαίσθητους μικροοργανισμούς.

Συμβουλευθείτε ένα ειδικό φυματολόγο για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στο φάρμακο μικροοργανισμών.

Γενικά, η αγωγή της φυματίωσης θα πρέπει να συνεχιστεί για 6 μήνες και τουλάχιστον 3 μήνες μετά από αρνητική καλλιέργεια.

2. **Μακροχρόνια θεραπεία:**

Σε ασθενείς με ανθεκτικούς στο φάρμακο μικροοργανισμούς ή εξωπνευμονική φυματίωση απαιτείται πιο μακροχρόνια αγωγή με τα άλλα δοσολογικά σχήματα του φαρμάκου.

Συνδυασμός φυματίωσης με λοίμωξη από HIV: Η αγωγή θα πρέπει να συνεχιστεί για 9 συνολικά μήνες ή τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μετατροπή της καλλιέργειας σε αρνητική.

Νόσος του Hansen: Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg ημερησίως ή μηνιαίως. Η ριφαμπικίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τουλάχιστον άλλο ένα αντιλεπτικό φάρμακο.

Παιδιά:

Φυματίωση: Στη θεραπεία της φυματίωσης, η ριφαμπικίνη πρέπει πάντοτε να χορηγείται με ένα τουλάχιστον αντιφυματικό φάρμακο. Η δοσολογία είναι 10-20 mg/kg βάρους σώματος (να μην υπερβαίνει τα 600 mg).

4.3 Αντενδείξεις

Το «όνομα προϊόντος» αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε κάποια από τις ριφαμυκίνες και με ηπατική βλάβη.

Η χρήση του «όνομα προϊόντος» αντενδείκνυται όταν συγχωρηγείται με τον συνδυασμό σακουίναβίρης/ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Η συγχωρήγηση του «όνομα προϊόντος» με βορικοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Προειδοποιήσεις

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία η ριφαμπικίνη μπορεί να χορηγηθεί μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που είναι απόλυτη ανάγκη και στη συνέχεια με προσοχή και κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση. Στους ασθενείς αυτούς, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και ειδικότερα της αλανινο-αμινοτρανσφεράσης ορού (ALT, SGPT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST, SGOT) πριν από την αγωγή και

στη συνέχεια κατά τη διάρκεια της αγωγής κάθε 2-4 εβδομάδες. Εφόσον παρουσιαστούν σημεία ηπατοκυτταρικής βλάβης, θα πρέπει να διακοπεί η ριφαμπικίνη.

Σε μερικές περιπτώσεις κατά τις πρώτες ημέρες της αγωγής μπορεί να παρουσιαστεί υπερχολερυθριναιμία λόγω ανταγωνισμού της ριφαμπικίνης με τη χολερυθρίνη στις απεκκριτικές οδούς του ήπατος στο επίπεδο του κυττάρου. Μεμονωμένη αναφορά στην οποία εντοπίστηκε μέτρια αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης ή/και των τρανσαμινασών δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της αγωγής. Η απόφαση θα πρέπει να ληφθεί μάλλον μετά από επανάληψη των δοκιμασιών, υποδεικνύοντας την πορεία των τιμών και λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές αυτές σε συνδυασμό με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Λόγω της πιθανότητας ανοσολογικών αντιδράσεων περιλαμβανόμενης και της αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες») που εμφανίζονται με τη διακεκομμένη θεραπεία (λιγότερο από 2-3 φορές εβδομαδιαίως), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών να μη διακόπτουν το δοσολογικό σχήμα, επειδή είναι δυνατόν να παρουσιαστούν αυτές οι αντιδράσεις.

- Προφυλάξεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ριφαμπικίνη για την αντιμετώπιση της φυματίωσης θα πρέπει να έχουν βασικές μετρήσεις των ηπατικών ενζύμων, της χολερυθρίνης, της κρεατινίνης ορού, πλήρους αιματολογικού ελέγχου και των αιμοπεταλίων (ή εκτίμηση). Οι βασικές δοκιμασίες δεν είναι απαραίτητες στα παιδιά εκτός και αν είναι γνωστή ή υπάρχει κλινική υποψία για κάποια επιπλεγμένη κατάσταση.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μία φορά το μήνα και θα πρέπει να ερωτώνται ειδικά για τα συμπτώματα που συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Όλοι οι ασθενείς που έχουν μη φυσιολογικές τιμές θα πρέπει να παρακολουθούνται, περιλαμβανομένων, εφόσον κρίνεται αναγκαίο και των εργαστηριακών δοκιμασιών. Γενικά δεν θεωρείται απαραίτητη η εργαστηριακή παρακολούθηση ρουτίνας για τοξικότητα σε ασθενείς με φυσιολογικές βασικές τιμές.

Η ριφαμπικίνη εμφανίζει ιδιότητες επαγωγής των ενζύμων που μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του ενδογενούς υποστρώματος, περιλαμβανομένων της ορμόνης των επινεφριδίων, των ορμονών του θυρεοειδούς και της βιταμίνης D. Σε μεμονωμένες αναφορές συσχετίστηκε η έξαρση πορφυρίας με τη χορήγηση ριφαμπικίνης ως αποτέλεσμα της επαγωγής της συνθετάσης του δέλτα-άμινο λεβουλινικού οξέος.

Η ριφαμπικίνη μπορεί να προκαλέσει ερυθρωπό χρωματισμό των ούρων, του ιδρώτα, των πτυέλων και των δακρύων, γι'αυτό και ο ασθενής πρέπει να ειδοποιηθεί σχετικά.

Οι μαλακοί φακοί επαφής χρωματίστηκαν μόνιμα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπίδραση με ένζυμα του κυτοχρώματος P-450

Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας συγκεκριμένων ενζύμων του κυτοχρώματος P-450. Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης με άλλα φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται μέσω αυτών των ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 μπορεί να επιταχύνει το μεταβολισμό και να ελαττώσει τη δράση των συγκεκριμένων φαρμάκων. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ριφαμπικίνης με φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα P-450. Προκειμένου να επιτευχθούν τα βέλτιστα θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα, η δοσολογία των φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα πιθανόν να απαιτεί τροποποίηση, όταν γίνεται έναρξη ή διακοπή της συγχορήγησης ριφαμπικίνης.

Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 είναι:

Αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη), αντιαρρυθμικά (π.χ. δισοπυραμίδη, μεξιλετίνη, κινιδίνη, προπαφαινόνη, τοκαϊνίδη), αντιστοιστρογόνα (π.χ. ταμοξιφαίνη, τορεμιφαίνη), αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη), από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), αντιμυκητιασικά (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη), αντιρετροϊκά φάρμακα (π.χ. ζιδοβουδίνη, σακουίναβίρη, ινδιναβίρη, εφαβιρένζη), βαρβιτουρικά, βήτα αναστολείς,

βενζοδιαζεπίνες (π.χ. διαζεπάμη), φάρμακα σχετιζόμενα με τη βενζοδιαζεπίνη (π.χ. ζοπικλόνη, ζολπιδέμη), αναστολείς των διαύλων του ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη), χλωραμφαινικόλη, κλαριθρομυκίνη, κορτικοστεροειδή, σκευάσματα καρδιακών γλυκοσιδών, κλοφιβράτη, συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά, δαψόνη, δοξυκυκλίνη, οιστρογόνα, φθοριοκινολόνες, γεστρινόνη, από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά σκευάσματα (σουλφονυλουρίες), ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμος), ιρινοτεκάνη, λεβοθυροξίνη, λοσαρτάνη, ναρκωτικά αναλγητικά, μεθαδόνη, πραζικουαντέλη, προγεστόνη, κινίνη, ριλουζόλη, εκλεκτικοί ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων (π.χ. ονδανσετρόνη), στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP 3A4, τελιθρομυκίνη, θεοφυλλίνη, θειαζολιδινεδιόνης (π.χ. ροσιγλιταζόνη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη).

Οι ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να ενημερωθούν ότι κατά την αγωγή με ριφαμπικίνη είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούν μη ορμονικές μεθόδους ως αντισύλληψη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις:

Όταν το «όνομα προϊόντος» συγχωρηγείται με το συνδυασμό σακουϊναβίρης/ριτοναβίρης, αυξάνεται η πιθανότητα ηπατοτοξικότητας. Συνεπώς, η συγχωρήγηση του «όνομα προϊόντος» με σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. 4.3 «Αντενδείξεις»).

Η συγχωρήγηση του «όνομα προϊόντος» με βορικοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. 4.3 «Αντενδείξεις»).

Όταν συγχωρηγθούν τα δύο φάρμακα παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα ατοβακόνης και αυξημένες συγκεντρώσεις ριφαμπικίνης.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης με ριφαμπικίνη εντοπίστηκαν μειωμένα επίπεδα και των δύο ουσιών στον ορό.

Η συγχωρήγηση ριφαμπικίνης και εναλαπρίλης προκάλεσε ελαττωμένα επίπεδα εναλαπριλάτης, του δραστικού μεταβολίτη της εναλαπρίλης. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας εφόσον είναι δυνατό από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα δυνατόν να μειώσει την απορρόφηση της ριφαμπικίνης. Οι ημερήσιες δόσεις ριφαμπικίνης πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη λήψη των αντιόξινων.

Στην περίπτωση που η ριφαμπικίνη χορηγηθεί ταυτόχρονα με αλοθάνιο ή ισονιαζίδη, αυξάνεται η πιθανότητα ηπατοτοξικότητας. Η συγχωρήγηση ριφαμπικίνης και αλοθάνιου πρέπει να αποφεύγεται. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ηπατοτοξικότητα.

Αλληλεπιδράσεις εργαστηριακών δοκιμασιών / φαρμάκων:

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπικίνη αναφέρθηκε διασταυρούμενη αντίδραση και ψευδώς θετική δοκιμασία κατά την εξέταση των ούρων για οπιούχα, όταν εφαρμόστηκε η μέθοδος KIMS (κινητική αλληλεπίδραση μικρομορίων σε διάλυμα, π.χ. με τη δοκιμασία οπιούχων Abuscreen OnLine των Διαγνωστικών Συστημάτων της Roche). Δοκιμασίες επιβεβαίωσης, τέτοιες όπως η αεριοχρωματογραφία/ φασματοφωτομετρία μάζας, θα διαχωρίσουν τη ριφαμπικίνη από τα οπιούχα.

Τα θεραπευτικά επίπεδα της ριφαμπικίνης αναστέλλουν τις συνήθεις μικροβιολογικές μετρήσεις του φυλικού οξέος του ορού και της βιταμίνης B₁₂. Γι' αυτό θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές μέθοδοι δοκιμασιών.

Επίσης παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της χολερυθρίνης ορού (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Η ριφαμπικίνη μπορεί να επηρεάσει την απέκκριση, από τις χοληφόρες οδούς, των σκιαγραφικών μέσων, τα οποία χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση της χοληδόχου κύστης λόγω του ανταγωνισμού για την απέκκριση από τις χοληφόρες οδούς. Γι' αυτό, οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να διεξάγονται πριν από την πρωινή δόση της ριφαμπικίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

- Κύηση

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες με τη ριφαμπικίνη σε έγκυες γυναίκες.

Εντοπίστηκε ότι τα θεραπευτικά επίπεδα της ριφαμπικίνης αναστέλλουν τις συνήθεις μικραβιολογικές δοκιμασίες για το φυλικό του ορού και τη βιταμίνη B₁₂. Γι' αυτό θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές μέθοδοι δοκιμασιών.

Μολονότι έχει αναφερθεί ότι η ριφαμπικίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και εμφανίζεται στο λώρο, η επίδραση της ριφαμπικίνης, χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά, στο έμβρυο δεν είναι γνωστή.

Η χορήγηση της ριφαμπικίνης κατά τη διάρκεια των τελευταίων λίγων εβδομάδων της κύησης μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μετά τον τοκετό στη μητέρα και στο νεογέννητο βρέφος, που μπορεί να καταστήσει αναγκαία τη θεραπεία με σκευάσματα βιταμίνης Κ.

Γι' αυτό η ριφαμπικίνη μπορεί να χορηγηθεί σε έγκυες ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εφόσον το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο του εμβρύου.

- Γαλουχία

Η ριφαμπικίνη περνά στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό η ριφαμπικίνη μπορεί να χορηγηθεί στη θηλάζουσα μητέρα μόνο εφόσον το πιθανό όφελος για την ασθενή αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο του βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν οι οποίες είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες και δεν εμφανίζονται ως αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Τυπικά περιλαμβάνουν ερυθρίαση και κνησμό με ή χωρίς εξάνθημα. Έχουν παρατηρηθεί κνίδωση και πιο βαριάς μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος, οι οποίες όμως δεν είναι συχνές.

Σπάνια αναφέρθηκε πεμφιγοειδής αντίδραση, πολύμορφο ερύθημα συμπεριλαμβανόμενων του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της αγγειίτιδας.

Γαστρεντερικές διαταραχές περιλαμβάνουν ανορεξία, ναυτία, έμετο, δυσφορία στο υπογάστριο και διάρροια. Κατά την αγωγή με ριφαμπικίνη αναφέρθηκε ψευδομεμβρανώδης κολίτις.

Ηπατίτιδα δυνατόν να προκληθεί από τη ριφαμπικίνη και θα πρέπει να παρακολουθούνται οι δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Θρομβοκυτοπενία μπορεί να παρουσιαστεί με ή χωρίς πορφύρα και συνήθως σχετίζεται με τη διακεκομμένη αγωγή· όμως είναι αναστρέψιμη εφόσον διακοπεί το φάρμακο μόλις εμφανιστεί πορφύρα. Αναφέρθηκε εγκεφαλική αιμορραγία και θάνατος όταν συνεχίστηκε η αγωγή ριφαμπικίνης ή επαναλήφθηκε μετά την εμφάνιση της πορφύρας.

Κ.Ν.Σ.: Σπάνια αναφέρθηκαν ψυχώσεις.

Επίσης σπάνια αναφέρθηκε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών υπό αγωγή με ριφαμπικίνη αναφέρθηκε ότι εμφάνισαν ηωσινοφιλία, λευκοπενία, οίδημα, μυϊκή αδυναμία και μυοπάθεια.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε ακοκκιοκυτταραιμία.

Παρατηρήθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ανεπάρκειας των επινεφριδίων σε ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργία των επινεφριδίων.

Παροδικές διαταραχές της εμμήνου ρήσεως αναφέρθηκαν σε γυναίκες που έλαβαν μακροχρόνια αντιφυματική αγωγή με σχήματα που περιέχουν ριφαμπικίνη.

Οι αντιδράσεις που συνήθως παρουσιάζονται με τα διακεκομμένα δοσολογικά σχήματα και πιο πιθανόν είναι ανοσολογικής προέλευσης περιλαμβάνουν:

- «Γριππώδες σύνδρομο» που αποτελείται από επεισόδια πυρετού, ρίγους, κεφαλαλγίας, ζάλης και άλγους των οστών
- Δύσπνοια και συριγμός,
- Μείωση της αρτηριακής πίεσης και καταπληξία,
- Αναφυλαξία
- Οξεία αιμολυτική αναιμία,
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια συνήθως λόγω οξείας σωληνιακής νέκρωσης ή οξείας διάμεσης νεφρίτιδας.

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία από ανθρώπους:

Σημεία και συμπτώματα:

Πιθανόν να εμφανιστεί ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κνησμός, κεφαλαλγία και αυξημένος λήθαργος εντός σύντομου χρονικού διαστήματος από την οξεία λήψη. Στην περίπτωση που υπάρχει σοβαρό ηπατικό νόσημα δυνατόν να παρουσιαστεί απώλεια συνείδησης. Μπορεί να παρατηρηθεί παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή/και της χολερυθρίνης. Δυνατόν να εντοπιστεί καφέ-κόκκινος ή πορτοκαλί χρωματισμός του δέρματος, των ούρων, του ιδρώτα, του σίελου, των δακρύων και των κοπράνων, ενώ η έντασή του είναι ανάλογη της ποσότητας που ελήφθη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκε ακόμη οίδημα του προσώπου ή περικογχικά. Σε ορισμένες μοιραίες περιπτώσεις αναφέρθηκε υπόταση, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, σπασμοί και καρδιακή ανακοπή.

Δεν έχει πλήρως εδραιωθεί η ελάχιστη οξεία θανατηφόρος ή τοξική δόση. Παρόλ' αυτά, σε ενήλικες αναφέρθηκε οξεία, μη θανατηφόρος υπερδοσολογία σε δόσεις που εκυμαίνοντο από 9-12 g ριφαμπικίνης. Σε ενήλικες εντοπίστηκε θανατηφόρος οξεία υπερδοσολογία σε δόσεις από 14-60 g. Σε κάποιες από τις θανατηφόρες ή μη περιπτώσεις ενέχετο το οινόπνευμα ή ιστορικό κατάχρησης οινόπνευματος.

Αναφέρθηκε μη θανατηφόρος υπερδοσολογία σε παιδιά, ηλικίας 1-4 ετών με δόσεις 100 mg/kg για μια ή δύο δόσεις.

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

Θα πρέπει να εφαρμοστεί εντατική υποστηρικτική αντιμετώπιση και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά μόλις παρουσιάζονται τα μεμονωμένα συμπτώματα.

Καθώς είναι πιθανόν να εμφανιστεί ναυτία και έμετος είναι προτιμότερη η πλήυση στομάχου από την πρόκληση έμετου. Μετά την κένωση του γαστρικού περιεχομένου, δυνατόν η ενστάλαξη αραιού ενεργοποιημένου ζωϊκού άνθρακα εντός του στομάχου να βοηθήσει στην απορρόφηση οποιασδήποτε εναπομείνουσας ποσότητας του φαρμάκου στο γαστρεντερικό σωλήνα. Πιθανόν να απαιτηθεί αντιεμετική αγωγή προκειμένου να ελεγχθεί η σοβαρή ναυτία και ο έμετος. Έντονη διούρηση (αφού μετρηθεί η λήψη υγρών και η παραγωγή ούρων) μπορεί να βοηθήσει να αυξηθεί η απέκκριση του φαρμάκου. Η αιμοδιαπίδυση συνιστάται σε ορισμένους ασθενείς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ριφαμπικίνη αναστέλλει τη δραστικότητα της RNA πολυμεράσης που εξαρτάται από το DNA σε ευαίσθητα κύτταρα. Ειδικότερα αλληλεπιδρά με τη βακτηριακή RNA πολυμεράση αλλά δεν αναστέλλει το ένζυμο των θηλαστικών.

Η ριφαμπικίνη είναι ιδιαίτερα δραστική κατά των ταχέως αναπτυσσόμενων εξωκυττάρων οργανισμών αλλά έχει επίσης βακτηριοκτόνο δραστηριότητα ενδοκυτταρίως και κατά των βραδέως και των διαλειπόντων εξελισσόμενων *M. tuberculosis*. Είναι επίσης *in vitro* δραστική κατά των *Mycobacterium avium Complex*, *M. kansasii* και *M. leprae*.

Η ριφαμπικίνη είναι δραστική έναντι πολλών Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Στους ευαίσθητους οργανισμούς περιλαμβάνονται *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus sp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Brucella sp* και *Streptococcus pyogenes*. Ευαίσθητα στη ριφαμπικίνη είναι τα στελέχη που παράγουν και δεν παράγουν πενικιλινάση και οι σταφυλόκοκκοι οι ανθεκτικοί στα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Διασταυρούμενη αντοχή στη ριφαμπικίνη εντοπίστηκε μόνο με τις άλλες ριφαμυκίνες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ριφαμπικίνη απορροφείται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα σε υγιείς εθελοντές και παιδιά ποικίλλουν ευρέως από άτομο σε άτομο. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό των 10 µg/ml εμφανίζονται μετά από περίπου 2-4 ώρες μετά από μια δόση 10 mg/kg σωματικού βάρους σε κενό στομάχο. Η απορρόφηση της ριφαμπικίνης μειώνεται όταν το φάρμακο λαμβάνεται με την τροφή.

Η φαρμακοκινητική στα παιδιά είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

Σε υγιείς εθελοντές η βιολογική ημιπερίοδος ζωής της ριφαμπικίνης στον ορό ανέρχεται σε 3 ώρες περίπου μετά από μια δόση 600 mg και αυξάνει στις 5,1 ώρες μετά από μια δόση 900 mg. Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η ημιπερίοδος ζωής μειώνεται και φθάνει τις μέσες τιμές περίπου σε 2-3 ώρες.

Σε δόση μέχρι 600 mg/ημέρα η ημιπερίοδος ζωής δε διαφέρει στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ακολούθως δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας.

Μετά την απορρόφηση, η ριφαμπικίνη αποβάλλεται ταχέως στη χολή και επακολουθεί εντεροηπατική κυκλοφορία. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η ριφαμπικίνη υφίσταται προοδευτική αποακετυλίωση έτσι ώστε όλο σχεδόν το φάρμακο βρίσκεται στη χολή σε αυτή τη μορφή σε 6 περίπου ώρες. Ο μεταβολίτης αυτός διατηρεί την αντιβακτηριακή δραστηριότητα. Η εντερική επαναπορρόφηση μειώνεται με την αποακετυλίωση και διευκολύνεται η αποβολή. Ποσοστό μέχρι 30% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και περίπου το μισό από αυτό ως αναλλοίωτη ουσία.

Η ριφαμπικίνη διαχέεται ευρέως σε όλο τον οργανισμό. Είναι παρούσα σε δραστικές συγκεντρώσεις σε πολλά όργανα και υγρά του σώματος, συμπεριλαμβανόμενου και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η ριφαμπικίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες σε ποσοστό περίπου 80%. Το μεγαλύτερο μέρος του αδέσμευτου κλάσματος δεν είναι ιονισμένο και γι'αυτό διαχέεται ελεύθερα στους ιστούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

- Μεταλλαξιγόνο δράση

Δεν είναι γνωστά κάποια δεδομένα για τον άνθρωπο κατά τη μακροχρόνια δυνατότητα μετάλλαξης. Δεν υπήρξε μαρτυρία μετάλλαξης της ριφαμπικίνης σε βακτήρια, *Drosophila melanogaster* ή σε ποντίκια. Παρατηρήθηκε μια αύξηση στη θραύση της χρωματίνης όταν χρησιμοποιήθηκε ριφαμπικίνη σε καλλιέργειες κυττάρων αίματος. Εντοπίστηκε αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών *in vitro* σε λεμφοκύτταρα τα οποία ελήφθησαν από ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν συνδυασμοί ριφαμπικίνης, ισονιαζίδης και πυραζιναμίδης και συνδυασμοί στρεπτομυκίνης, ριφαμπικίνης, ισονιαζίδης και πυραζιναμίδης.

- Ογκογένεση

Δεν είναι γνωστά κάποια δεδομένα για τον άνθρωπο όσον αφορά στο μακροχρόνιο δυναμικό για καρκινογένεση. Στον άνθρωπο αναφέρθηκαν λίγες περιπτώσεις επιταχυνόμενης ανάπτυξης καρκινώματος στον πνεύμονα, αλλά δεν έχει εδραιωθεί κάποια αιτιώδης σχέση με το φάρμακο.

Παρατηρήθηκε κάποια αύξηση στη συχνότητα των ηπατωμάτων σε θήλεα ποντίκια (στέλεχος που είναι γνωστό ότι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην αυτόματη ανάπτυξη ηπατωμάτων) όταν η ριφαμπικίνη χορηγήθηκε σε δόσεις 2-10 φορές της μέσης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης για διάστημα 60 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μια χρονική περίοδο παρακολούθησης 46 εβδομάδων.

Δεν ανευρέθη κάποια μαρτυρία καρκινογένεσης σε άρρενα ποντίκια του ίδιου στελέχους, σε ποντίκια διαφορετικού στελέχους ή σε αρουραίους, υπό παρόμοιες πειραματικές καταστάσεις.

Αναφέρθηκε ότι η ριφαμπικίνη έχει ανοσοκατασταλτική ικανότητα σε κουνέλια, ποντικούς, αρουραίους, ινδικά χοιρίδια, ανθρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* και σε ανθρώπους.

In vitro εντοπίστηκε επίσης με τη ριφαμπικίνη αντινεοπλασματική δράση.

- Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Δεν είναι γνωστά κάποια δεδομένα για τον άνθρωπο ως προς το μακροχρόνιο δυναμικό για μείωση της γονιμότητας.

Τερατογόνος / μη τερατογόνος δράση

Η ριφαμπικίνη όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις εντοπίστηκε ότι είναι τερατογόνος στα τρωκτικά.

Μολονότι αναφέρεται ότι η ριφαμπικίνη διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό και εμφανίζεται στο αίμα του λώρου, η δράση της ριφαμπικίνης χορηγούμενη μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα δεν είναι γνωστή στο έμβρυο των ανθρώπων.

Όταν χορηγηθεί κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης, η ριφαμπικίνη δυνατόν να προκαλέσει μεταγεννητικές αιμορραγίες στη μητέρα και στο έμβρυο, όπου συνιστάται αγωγή με βιταμίνη Κ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες Δεν εφαρμόζονται.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης Δεν εφαρμόζεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

- 2 Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **RIFAMPICIN** τροποποιείται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Όνομα:

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία:

ΡΙφαμπικίνη

Έκδοχα

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή:

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:

1.5 Περιγραφή – Συσκευασία:

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφυματικό

1.7 Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας:

1.8 Παρασκευαστής:

1.9 Συσκευαστής:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Η ριφαμπικίνη είναι ιδιαίτερα δραστική κατά των ταχέως αναπτυσσόμενων εξωκυττάρων οργανισμών αλλά έχει επίσης βακτηριοκτόνο δραστηριότητα ενδοκυτταρίως και κατά των βραδέως και των διαλειπόντων εξελισσόμενων *M. tuberculosis*. Είναι επίσης *in vitro* δραστική κατά των *Mycobacterium avium complex*, *M. kansasii* και *M. leprae*.

Η ριφαμπικίνη είναι δραστική έναντι πολλών Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Στους ευαίσθητους οργανισμούς περιλαμβάνονται *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Brucella sp* και *Streptococcus pyogenes*. Ευαίσθητα στη ριφαμπικίνη είναι τα στελέχη που παράγουν και δεν παράγουν πενικιλινάση και οι σταφυλόκοκκοι οι ανθεκτικοί στα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

2.2 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Ενεργός φυματίωση σε συνδυασμό πάντα με άλλα αντιφυματικά
- Νόσος του Hansen
- Χημειοπροφύλαξη μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας

2.3 Αντενδείξεις

Τα φάρμακα μπορούν να βοηθήσουν τους αρρώστους, μπορούν όμως να δημιουργήσουν και προβλήματα όταν αυτά δεν λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες.

Για το συγκεκριμένο φάρμακο θα πρέπει πριν το πάρετε να έχετε ενημερώσει το γιατρό σας για τις ακόλουθες περιπτώσεις επειδή:

Το «όνομα προϊόντος» αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε κάποια από τις ριφαμυκίνες και με ηπατική βλάβη.

Η χρήση του «όνομα προϊόντος» αντενδείκνυται όταν συγχρηγείται με τον συνδυασμό σακουίναβίρης/ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 2.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες»).

Η συγχωρήγηση του «όνομα προϊόντος» με βορικοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 2.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες»).

2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία η ριφαμπικίνη μπορεί να χορηγηθεί μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που είναι απόλυτη ανάγκη και στη συνέχεια με προσοχή και κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση. Στους ασθενείς αυτούς, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και ειδικότερα της αλανινο-αμινοτρανσφεράσης ορού (ALT, SGPT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST, SGOT) πριν από την αγωγή και στη συνέχεια κατά τη διάρκεια της αγωγής κάθε 2-4 εβδομάδες. Εφόσον παρουσιαστούν σημεία ηπατοκυτταρικής βλάβης, θα πρέπει να διακοπεί η ριφαμπικίνη.

Σε μερικές περιπτώσεις κατά τις πρώτες ημέρες της αγωγής μπορεί να παρουσιαστεί υπερχολερυθριναιμία λόγω ανταγωνισμού της ριφαμπικίνης με τη χολερυθρίνη στις απεκκριτικές οδούς του ήπατος στο επίπεδο του κυττάρου. Μεμονωμένη αναφορά στην οποία εντοπίστηκε μέτρια αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης ή/και των τρανσαμινασών δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της αγωγής. Η απόφαση θα πρέπει να ληφθεί μάλλον μετά από επανάληψη των δοκιμασιών, υποδεικνύοντας την πορεία των τιμών και λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές αυτές σε συνδυασμό με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Λόγω της πιθανότητας ανοσολογικών αντιδράσεων περιλαμβανόμενης και της αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 2.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες») που εμφανίζονται με τη διακεκομμένη θεραπεία (λιγότερο από 2-3 φορές εβδομαδιαίως), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών να μη διακόπτουν το δοσολογικό σχήμα, επειδή είναι δυνατόν να παρουσιαστούν αυτές οι αντιδράσεις.

Προφυλάξεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ριφαμπικίνη για την αντιμετώπιση της φυματίωσης θα πρέπει να έχουν βασικές μετρήσεις των ηπατικών ενζύμων, της χολερυθρίνης, της κρεατινίνης ορού, πλήρους αιματολογικού ελέγχου και των αιμοπεταλίων (ή εκτίμηση). Οι βασικές δοκιμασίες δεν είναι απαραίτητες στα παιδιά εκτός και αν είναι γνωστή ή υπάρχει κλινική υποψία για κάποια επιπλεγμένη κατάσταση.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μια φορά το μήνα και θα πρέπει να ερωτώνται ειδικά για τα συμπτώματα που συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Όλοι οι ασθενείς που έχουν μη φυσιολογικές τιμές θα πρέπει να παρακολουθούνται, περιλαμβανομένων, εφόσον κρίνεται αναγκαίο και των εργαστηριακών δοκιμασιών. Γενικά δεν θεωρείται απαραίτητη η εργαστηριακή παρακολούθηση ρουτίνας για τοξικότητα σε ασθενείς με φυσιολογικές βασικές τιμές.

Η ριφαμπικίνη εμφανίζει ιδιότητες επαγωγής των ενζύμων που μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του ενδογενούς υποστρώματος, περιλαμβανομένων της ορμόνης των επινεφριδίων, των ορμονών του θυρεοειδούς και της βιταμίνης D. Σε μεμονωμένες αναφορές συσχετίστηκε η έξαρση πορφυρίας με τη χορήγηση ριφαμπικίνης ως αποτέλεσμα της επαγωγής της συνθετάσης του δέλτα-άμινο λεβουλινικού οξέος.

Η ριφαμπικίνη μπορεί να προκαλέσει ερυθρωπό χρωματισμό των ούρων, του ιδρώτα, των πτυέλων και των δακρύων, γι' αυτό και ο ασθενής πρέπει να ειδοποιηθεί σχετικά. Οι μαλακοί φακοί επαφής χρωματίστηκαν μόνιμα.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες με τη ριφαμπικίνη σε έγκυες γυναίκες.

Μολονότι έχει αναφερθεί ότι η ριφαμπικίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και εμφανίζεται στο λώρο, η επίδραση της ριφαμπικίνης, χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά, στο έμβρυο δεν είναι γνωστή.

Η χορήγηση της ριφαμπικίνης κατά τη διάρκεια των τελευταίων λίγων εβδομάδων της κύησης μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μετά τον τοκετό στη μητέρα και στο νεογέννητο βρέφος, που μπορεί να καταστήσει αναγκαία τη θεραπεία με σκευάσματα βιταμίνης Κ.

Γι' αυτό η ριφαμπικίνη μπορεί να χορηγηθεί σε έγκυες ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εφόσον το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο του εμβρύου.

Η ριφαμπικίνη περνά στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό η ριφαμπικίνη μπορεί να χορηγηθεί στη θηλάζουσα μητέρα μόνο εφόσον το πιθανό όφελος για την ασθενή αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο του βρέφους.

Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών
Δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Αλληλεπίδραση με ένζυμα του κυτοχρώματος P-450

Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας συγκεκριμένων ενζύμων του κυτοχρώματος P-450. Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης με άλλα φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται μέσω αυτών των ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 μπορεί να επιταχύνει το μεταβολισμό και να ελαττώσει τη δράση των συγκεκριμένων φαρμάκων. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ριφαμπικίνης με φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα P-450. Προκειμένου να επιτευχθούν τα βέλτιστα θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα, η δοσολογία των φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα πιθανόν να απαιτεί τροποποίηση, όταν γίνεται έναρξη ή διακοπή της συγχορήγησης ριφαμπικίνης.

Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 είναι:

Αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη), αντιαρρυθμικά (π.χ. δισοπυραμίδη, μεξιλετίνη, κινιδίνη, προπαφαινόνη, τοκαϊνίδη), αντιστοιστρογόνα (π.χ. ταμοξιφαίνη, τορεμιφαίνη), αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη), από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), αντιμυκητιασικά (π.χ. φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη), αντιρετροϊκά φάρμακα (π.χ. ζιδοβουδίνη, σκουϊναβίρη, ινδιναβίρη, εφαβιρένζη), βαρβιτουρικά, βήτα αναστολείς, αναστολείς των διαύλων του ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη), χλωραμφαινικόλη, κλαριθρομυκίνη, κορτικοστεροειδή, σκευάσματα καρδιακών γλυκοσιδών, κλοφιβράτη, συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά, δαψόνη, βενζοδιαζεπίνες (π.χ. διαζεπάμη), φάρμακα σχετιζόμενα με τη βενζοδιαζεπίνη (π.χ. ζοπικλόνη, ζολπιδέμη), δοξκυκλίνη, οιστρογόνα, φθοριοκινολόνες, γεστρινόνη, από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά σκευάσματα (σουλφονουλουρίες), ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμος), ιρινοτεκάνη, λεβοθυροξίνη, λοσαρτάνη, ναρκωτικά αναλγητικά, μεθαδόνη, πραζικουαντέλη, προγεστόνη, ριλουζόλη, εκλεκτικοί ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων (π.χ. ονδανσετρόνη), στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP 3A4, τελιθορμυκίνη, θεοφυλλίνη, θειαζολιδινεδιόνης (π.χ. ροσιγλιταζόνη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη). Οι ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να ενημερωθούν ότι κατά την αγωγή με ριφαμπικίνη είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούν μη ορμονικές μεθόδους ως αντισύλληψη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Όταν το «όνομα προϊόντος» συγχορηγείται με το συνδυασμό σκουϊναβίρης/ριτοναβίρης, αυξάνεται η πιθανότητα ηπατοτοξικότητας. Συνεπώς, η συγχορήγηση του «όνομα προϊόντος» με σκουϊναβίρη/ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. 2.3 «Αντενδείξεις»).

Η συγχορήγηση του «όνομα προϊόντος» με βορικοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. 2.3 «Αντενδείξεις»).

Όταν συγχορηγηθούν τα δύο φάρμακα παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα ατοβακόνης και αυξημένες συγκεντρώσεις ριφαμπικίνης.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης με ριφαμπικίνη εντοπίστηκαν μειωμένα επίπεδα και των δύο ουσιών στον ορό.

Η συγχωρήγηση ριφαμπικίνης και εναλλαπρίλης προκαλέσε ελαττωμένα επίπεδα εναλλαπρίλης, του δραστικού μεταβολίτη της εναλλαπρίλης. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας εφόσον είναι δυνατό από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα δυνατόν να μειώσει την απορρόφηση της ριφαμπικίνης. Οι ημερήσιες δόσεις ριφαμπικίνης πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη λήψη των αντιόξινων.

Στην περίπτωση που η ριφαμπικίνη χορηγηθεί ταυτόχρονα με αλοθάνιο ή ισονιαζίδη, αυξάνεται η πιθανότητα ηπατοτοξικότητας. Η συγχωρήγηση ριφαμπικίνης και αλοθάνιου πρέπει να αποφεύγεται. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ηπατοτοξικότητα.

Αλληλεπιδράσεις-εργαστηριακών-δοκιμασιών-/φαρμάκων

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπικίνη αναφέρθηκε διασταυρούμενη αντίδραση και ψευδώς θετική δοκιμασία κατά την εξέταση των ούρων για οπιούχα, όταν εφαρμόστηκε η μέθοδος KIMS (κινητική αλληλεπίδραση μικρομορίων σε διάλυμα, π.χ. με τη δοκιμασία οπιούχων Abuscreen OnLine των Διαγνωστικών Συστημάτων της Roche). Δοκιμασίες επιβεβαίωσης, τέτοιες όπως η αεριοχρωματογραφία/ φασματοφωτομετρία μάζας, θα διαχωρίσουν τη ριφαμπικίνη από τα οπιούχα.

Τα θεραπευτικά επίπεδα της ριφαμπικίνης αναστέλλουν τις συνήθεις μικροβιολογικές δοκιμασίες μέτρησης του φυλλικού οξέος του ορού και της βιταμίνης B12. Γι' αυτό θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές μέθοδοι δοκιμασιών.

Επίσης παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της χολερυθρίνης ορού (βλ. επίσης παράγραφο 2.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Η ριφαμπικίνη μπορεί να επηρεάσει την απέκκριση, από τις χοληφόρες οδούς, των σκιαγραφικών μέσων τα οποία χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση της χοληδόχου κύστης λόγω του ανταγωνισμού για την απέκκριση από τις χοληφόρες οδούς. Γι' αυτό, οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να διεξάγονται πριν από την πρωινή δόση της ριφαμπικίνης.

Πριν πάρετε το φάρμακο πρέπει να έχετε ενημερώσει το γιατρό σας για κάθε άλλο φάρμακο που τυχόν παίρνετε.

2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Η ημερήσια δόση είναι 600 mg σε εφάπαξ από του στόματος χορήγηση. Για τα παιδιά η δοσολογία είναι 10-20 mg/kg βάρους σώματος (μέγιστη 600 mg). Συνιστάται η λήψη του «όνομα προϊόντος» με άδειο στομάχι, 30 λεπτά τουλάχιστον πριν από το γεύμα ή 2 ώρες μετά το γεύμα (βλ. επίσης παραγράφους 2.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 2.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες»).

Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα:

Ενήλικες:

Φυματίωση: Στη θεραπεία της φυματίωσης, η ριφαμπικίνη πρέπει πάντοτε να χορηγείται με ένα τουλάχιστον αντιφυματικό φάρμακο. Η ημερήσια δόση είναι 10 mg/kg. Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης ποσότητας μεγαλύτερης των 600 mg ημερησίως.

1. **Χημειοθεραπεία βραχείας διάρκειας:** Αρχική περίοδος (2 μηνών): Χορήγηση ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης και στρεπτομυκίνης ή εθαμβουτόλης ημερησίως ή 2-3 φορές την εβδομάδα υπό άμεση θεραπευτική παρακολούθηση. Σε άτομα με γνωστή χαμηλή πιθανότητα αρχικής αντοχής στην ισονιαζίδη, δυνατόν να γίνει αποδεκτό το αρχικό δοσολογικό σχήμα με λιγότερα από τα τέσσερα φάρμακα.
Στην περίπτωση που ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός ή εμφανίζει επίχρισμα ή καλλιέργεια θετική μετά από αυτό το χρονικό διάστημα θα πρέπει να συμβουλευέται ειδικό φυματιολόγο.

Συνέχιση της θεραπείας (4 μήνες ή και περισσότερο): Χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης ημερησίως ή 2-3 φορές την εβδομάδα υπό άμεση παρακολούθηση για ευαίσθητους μικροοργανισμούς.
Συμβουλευθείτε ένα ειδικό φυματολόγο για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στο φάρμακο μικροοργανισμών.

Γενικά, η αγωγή της φυματίωσης θα πρέπει να συνεχιστεί για 6 μήνες και τουλάχιστον 3 μήνες μετά από αρνητική καλλιέργεια.

2. *Μακροχρόνια θεραπεία:*

Σε ασθενείς με ανθεκτικούς στο φάρμακο μικροοργανισμούς ή εξωπνευμονική φυματίωση απαιτείται πιο μακροχρόνια αγωγή με τα άλλα δοσολογικά σχήματα του φαρμάκου.

Συνδυασμός φυματίωσης με λοίμωξη από HIV: Η αγωγή θα πρέπει να συνεχιστεί για 9 συνολικά μήνες ή τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μετατροπή της καλλιέργειας σε αρνητική.

Νόσος του Hansen: Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg ημερησίως ή μηνιαίως. Η ριφαμπικίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τουλάχιστον άλλο ένα αντιλεπρικό φάρμακο.

Παιδιά:

Φυματίωση: Στη θεραπεία της φυματίωσης, η ριφαμπικίνη πρέπει πάντοτε να χορηγείται με ένα τουλάχιστον αντιφυματικό φάρμακο. Η δοσολογία είναι 10-20 mg/kg βάρους σώματος (να μην υπερβαίνει τα 600 mg).

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Εμπειρία από ανθρώπους

Σημεία και συμπτώματα:

Πιθανόν να εμφανιστεί ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κνησμός, κεφαλαλγία και αυξημένος λήθαργος εντός σύντομου χρονικού διαστήματος από την οξεία λήψη. Στην περίπτωση που υπάρχει σοβαρό ηπατικό νόσημα δυνατόν να παρουσιαστεί απώλεια συνείδησης. Μπορεί να παρατηρηθεί παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή/και της χολερυθρίνης. Δυνατόν να εντοπιστεί καφέ-κόκκινος ή πορτοκαλί χρωματισμός του δέρματος, των ούρων, του ιδρώτα, του σίελου, των δακρύων και των κοπράνων, ενώ η έντασή του είναι ανάλογη της ποσότητας που ελήφθη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκε ακόμη οίδημα του προσώπου ή περικογχικά. Σε ορισμένες μοιραίες περιπτώσεις αναφέρθηκε υπόταση, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, σπασμοί και καρδιακή ανακοπή.

Δεν έχει πλήρως εδραιωθεί η ελάχιστη οξεία θανατηφόρος ή τοξική δόση. Παρ' όλα αυτά, σε ενήλικες αναφέρθηκε οξεία, μη θανατηφόρος υπερδοσολογία σε δόσεις που εκυμάνοντο από 9-12 g ριφαμπικίνης. Σε ενήλικες εντοπίστηκε θανατηφόρος οξεία υπερδοσολογία σε δόσεις από 14-60 g.

Σε κάποιες από τις θανατηφόρες ή μη περιπτώσεις ενέχετο το οινόπνευμα ή ιστορικό κατάχρησης οινόπνευματος.

Αναφέρθηκε μη θανατηφόρος υπερδοσολογία σε παιδιά, ηλικίας 1-4 ετών με δόσεις 100 mg/kg για μια ή δύο δόσεις.

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

Θα πρέπει να εφαρμοστεί εντατική υποστηρικτική αντιμετώπιση και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά μόλις παρουσιάζονται τα μεμονωμένα συμπτώματα.

Καθώς είναι πιθανόν να εμφανιστεί ναυτία και έμετος είναι προτιμότερη η πλύση στομάχου από την πρόκληση εμέτου. Μετά την κένωση του γαστρικού περιεχομένου, δυνατόν η ενστάλαξη αραιού ενεργοποιημένου ζωικού άνθρακα εντός του στομάχου να βοηθήσει στην απορρόφηση οποιασδήποτε εναπομείνουσας ποσότητας του φαρμάκου στο γαστρεντερικό σωλήνα. Πιθανόν να απαιτηθεί αντιεμετική αγωγή προκειμένου να ελεγχθεί η σοβαρή ναυτία και ο έμετος. Έντονη διούρηση (αφού μετρηθεί η λήψη υγρών και η παραγωγή ούρων) μπορεί να βοηθήσει να αυξηθεί η απέκκριση του φαρμάκου. Η αιμοδιαπίδυση συνιστάται σε ορισμένους ασθενείς.

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μαζί με τις επιθυμητές ενέργειες, κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει και ορισμένες παρενέργειες. Αν και όλες αυτές οι παρενέργειες δεν εμφανίζονται πολύ συχνά, όταν εμφανιστούν θα πρέπει να ενημερωθεί ο γιατρός σας, για να σας δώσει τις απαραίτητες οδηγίες.

Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν οι οποίες είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες και δεν εμφανίζονται ως αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Τυπικά περιλαμβάνουν ερυθρίαση και κνησμό με ή χωρίς εξάνθημα. Έχουν παρατηρηθεί κνίδωση και πιο βαριάς μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος, οι οποίες όμως δεν είναι συχνές.

Σπάνια αναφέρθηκε πεμφιγοειδής αντίδραση, πολύμορφο ερύθημα συμπεριλαμβανόμενων του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της αγγειίτιδας.

Γαστρεντερικές διαταραχές περιλαμβάνουν ανορεξία, ναυτία, έμετο, δυσφορία στο υπογάστριο και διάρροια. Κατά την αγωγή με ριφαμπικίνη αναφέρθηκε ψευδομεμβρανώδης κολίτις.

Ηπατίτιδα δυνατόν να προκληθεί από τη ριφαμπικίνη και θα πρέπει να παρακολουθούνται οι δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 2.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Θρομβοκυτοπενία μπορεί να παρουσιαστεί με ή χωρίς πορφύρα και συνήθως σχετίζεται με τη διακεκομμένη αγωγή, όμως είναι αναστρέψιμη εφόσον διακοπεί το φάρμακο μόλις εμφανιστεί πορφύρα. Αναφέρθηκε εγκεφαλική αιμορραγία και θάνατος όταν συνεχίστηκε η αγωγή ριφαμπικίνης ή επαναλήφθηκε μετά την εμφάνιση της πορφύρας.

Κ.Ν.Σ.: Σπάνια αναφέρθηκαν ψυχώσεις.

Επίσης σπάνια αναφέρθηκε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών υπό αγωγή με ριφαμπικίνη αναφέρθηκε ότι εμφάνισαν ηωσινοφιλία, λευκοπενία, οίδημα, μυϊκή αδυναμία και μυοπάθεια.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε ακοκκιοκυτταραιμία.

Παρατηρήθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ανεπάρκειας των επινεφριδίων σε ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργία των επινεφριδίων.

Παροδικές διαταραχές της εμμηνου ρήσεως αναφέρθηκαν σε γυναίκες που έλαβαν μακροχρόνια αντιφυματική αγωγή με σχήματα που περιέχουν ριφαμπικίνη.

Οι αντιδράσεις που συνήθως παρουσιάζονται με τα διακεκομμένα δοσολογικά σχήματα και πιο πιθανόν οφείλονται σε ανοσολογική προέλευση περιλαμβάνουν:

- "γριππώδες σύνδρομο" που αποτελείται από επεισόδια πυρετού, ρίγους, κεφαλαλγίας, ζάλης και άλγους των οστών
- δύσπνοια και συριγμός
- μείωση της αρτηριακής πίεσης και καταπληξία
- αναφυλαξία
- οξεία αιμολυτική αναιμία
- οξεία νεφρική ανεπάρκεια συνήθως λόγω οξείας σωληναριακής νέκρωσης ή οξείας διάμεσης νεφρίτιδας.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Αν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο συνεχώς και παραλείψετε μια δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατό. Αν, εντούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 38874/20-11-1998 εγκύκλιος του ΕΟΦ

Κοινοποίηση:

SANOFI-AVENTIS AEΒΕ
Λ. ΣΥΓΓΡΟΥ 348 ΚΤΙΡΙΟ Α'
176 74 ΚΑΛΛΙΘΕΑ ΑΤΤΙΚΗ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα

2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περιθαλψη)

ΘΕΩΡΚΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΒΕΙΑ
Ο ΠΡΕΣΒΥΤΕΡΟΣ
ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
6. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου-8, 102-41-Αθήνα
7. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
8. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
9. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
10. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
11. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
12. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
13. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
14. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
15. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
16. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
 2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
 3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
 4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
- ΜΣ/8-2010