

Datum: 23.10.2018

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo: tveganje za anevrizmo aorte in aortno disekcijo

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo levofloksacin, ciprofloksacin, moksifloksacin in norfloksacin obveščamo o novih opozorilih glede tveganja za anevrizmo aorte in aortno disekcijo med zdravljenjem s fluorokinoloni za sistemsko ali inhalacijsko uporabo.

Povzetek

- **Fluorokinoloni za sistemsko ali inhalacijsko uporabo lahko povečajo tveganje za anevrizmo aorte in aortno disekcijo, zlasti pri starejših osebah.**
- **Pri bolnikih s tveganjem za anevrizmo oz. disekcijo aorte je treba fluorokinolone uporabiti šele po skrbni oceni koristi in tveganj ter po pretehtanju drugih možnosti zdravljenja.**
- **Med boleznimi ali stanji, ki povečujejo nagnjenost k anevrizmi oz. disekciji aorte, so družinska anamneza anevrizmatske bolezni, že obstoječa anevrizma aorte ali aortna disekcija, Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom (žilni tip), Takayasujev arteritis, gigantocelični arteritis, Behçetova bolezen, hipertenzija in ateroskleroza.**
- **Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za anevrizmo aorte in aortno disekcijo in jim naročiti, da v primeru nenadnih hudih bolečin v trebuhu, prsnem košu ali hrbtu nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v ambulanti za nujno medicinsko pomoč.**

Dodatne informacije glede varnosti

Fluorokinoloni so antibiotiki, ki so v Evropski uniji odobreni za zdravljenje različnih, tudi življenje ogrožujočih bakterijskih okužb.

Podatki epidemioloških in predkliničnih študij kažejo povečano tveganje za anevrizmo aorte in aortno disekcijo po zdravljenju s fluorokinoloni.

V epidemioloških študijah [1-3] poročajo o približno dvakrat večjem tveganju za anevrizmo in disekcijo aorte pri bolnikih, ki jemljejo fluorokinolone za sistemsko uporabo, kot pri bolnikih, ki ne jemljejo nobenih antibiotikov ali jemljejo druge antibiotike (amoksicilin); pri starejših osebah je tveganje večje.

Predklinična študija [4] je pokazala, da ciprofloksacin poveča nagnjenost za disekcijo in rupturo aorte v modelu miši. Pri tem gre verjetno za škodljiv učinek, ki je skupen vsem zdravilom iz razreda fluorokinolonov na tkivo tetiv in posledično večje tveganje za poškodbe tetiv.

Anevrizma in disekcija aorte sta redki: njuna pojavnost je od 3 do 30 primerov na 100.000 oseb na leto. Med dejavniki, ki povečajo tveganje, so družinska anamneza anevrizmatske bolezni, že obstoječa anevrizma aorte ali aortna disekcija, Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom (žilni tip), Takayasujev arteritis, gigantocelični arteritis, Behçetova bolezen, hipertenzija in ateroskleroza.

Zato naj bi pri bolnikih s tveganjem za anevrizmo aorte in aortno disekcijo fluorokinolone za sistemsko ali inhalacijsko uporabo uporabili šele po skrbni oceni koristi in tveganj ter po pretehtanju drugih možnosti zdravljenja.

Bolnike je treba seznaniti s tem tveganjem in jim naročiti, da v primeru nenadnih bolečin v trebuhu, prsnem košu ali hrbtu nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zadevnimi zdravili poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Kontaktne podatke družb

Če imate kakršnakoli vprašanja ali potrebujete dodatne informacije, vas prosimo, da se obrnete na:

Imetnik DzP	Ime zdravila	e-pošta	Telefon
sanofi-aventis d.o.o.	Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete	info.slovenia@sanofi.com	01 560 48 00

	Tavanic 5 mg/ml raztopina za infundiranje		
Bayer d.o.o.	Ciprobay 250 mg filmsko obložene tablete Ciprobay 500 mg filmsko obložene tablete Ciprobay 750 mg filmsko obložene tablete Ciprobay 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje Avelox 400 mg filmsko obložene tablete Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	mi.slovenia@bayer.com	01 58 14 400
Alkaloid-Int d.o.o.	Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete	pharmacovigilance@alkaloid.si	01 13004293
Krka, d.d., Novo mesto	Ciprinol 250 mg filmsko obložene tablete Ciprinol 500 mg filmsko obložene tablete Ciprinol 750 mg filmsko obložene tablete Ciprinol 200 mg/ 100 ml raztopina za infundiranje Ciprinol 400 mg/ 200 ml raztopina za infundiranje Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete Moloxin 400 mg/ 250 ml raztopina za infundiranje Nolicin 400 mg filmsko obložene tablete	pharmacovigilance@krka.biz	01 47 51 100
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Levofloksacin Kabi 5 mg/ml raztopina za infundiranje	RA.Medias@medias-int.si	(01) 52 02 300
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Moksifloksacin Kabi 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	RA.Medias@medias-int.si	(01) 52 02 300

STADA Arzneimittel AG (predstavnik Stada d.o.o.)	Moksifloksacin STADA 400 mg filmsko obložene tablete Moksifloksacin STADA 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	drugsafety.si@stada.com	01 589 67 10
Actavis Group PTC ehf. (predstavnik Pliva Ljubljana d.o.o.)	Levoxa 500 mg filmsko obložene tablete	safety.slovenia@ tevapharm.com	01 589 03 90
Clarix Lifesciences UK Limited Crewe Hall, Crewe, Velika Britanija	Ciprofloksacin Clarix 2 mg/ml raztopina za infundiranje	info@sanolabor.si	01 585 42 11

S spoštovanjem,

sanofi-aventis d.o.o.
Maja Arrigler, l.r.
Vodja oddelka za registracijo zdravil

Bayer d.o.o.
Lucija Zlodi Gošnik, mag. farm., l.r.
Vodja medicinskega oddelka

Alkaloid-Int d.o.o.
Dejan Korimšek, l.r.
Vodja oddelka za farmakovigilanco

Krka, d. d., Novo mesto
Lili Voušek, mag. farm., l.r.
Kontaktna oseba za farmakovigilanco

Medias International, d. o. o.
Seneva Lovšin, mag. farm., l.r.
Kontaktna oseba za farmakovigilanco

Stada d.o.o.
Tamara Kuplenik, l.r.
Vodja področja regulative in varnosti zdravil

Pliva Ljubljana d.o.o.
Sandra Lamešič, l.r.
Vodilna strokovnjakinja za farmakovigilanco

Sanolabor d.d.
Albina Zalar, mag.farm., l.r.
Vodja regulative in upravljanja kakovosti

Literatura

[1] Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015 Nov 18; 5(11):e010077

[2] Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. 2015 Nov;175(11):1839-47.

[3] Pasternak B, Inghammar M and Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360: k678.

[4] LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, Zhang C, Coselli JS, Shen YH. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg*. 2018 Jul 25:e181804. [E-objava pred natisom]