

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo: tveganje za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk

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 fluorokinolonske antibiotike, obveščamo o tveganju za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk, povezano z zdravljenjem s fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo.

Povzetek

- **Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo lahko povečajo tveganje za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk.**
- **Med stanji, ki povečujejo nagnjenost k regurgitaciji/insuficienci srčnih zaklopk, so prirojena ali obstoječa bolezen srčnih zaklopk, bolezen vezivnega tkiva (npr. Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom), Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis in infekcijski endokarditis.**
- **Pri bolnikih s tveganjem za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk je treba fluorokinolone za sistemsko in inhalacijsko uporabo uporabiti šele po skrbni oceni koristi in tveganj in po pretehtanju drugih možnosti zdravljenja.**
- **Bolnikom je treba svetovati, da v primeru akutne dispneje, novonastalih palpitacij, nabiranja tekočine v trebušni votlini ali edema spodnjih okončin, nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.**

Dodatne informacije glede varnosti

Fluorokinoloni so antibiotiki, ki so v Evropski uniji odobreni za zdravljenje določenih bakterijskih okužb, ki so lahko tudi življenje ogrožujoče. Zaradi možnih resnih in dolgotrajnih neželenih učinkov je njihova uporaba omejena na zdravljenje okužb, pri katerih uporaba drugih antibiotikov, ki jih sicer priporočajo pri takšnih okužbah, ni

primerna (Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, april 2019, dostopno na spletni strani JAZMP na povezavi <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/obvestila-za-zdravstvene-delavce/neposredna-obvestila-za-zdravstvene-delavce/>). Fluorokinoloni se smejo uporabiti šele po skrbni oceni pričakovanih koristi in tveganj, vključno s tveganjem za anevrizmo in disekcijo aorte (Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, oktober 2018, dostopno na spletni strani JAZMP na povezavi <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/obvestila-za-zdravstvene-delavce/neposredna-obvestila-za-zdravstvene-delavce/>).

V nedavni epidemiološki študiji [1] so poročali o približno dvakrat večjem tveganju za mitralno in aortno regurgitacijo pri bolnikih, ki so jemali fluorokinolone za sistemsko uporabo, v primerjavi z bolniki, ki so jemali druge antibiotike (amoksicilin ali azitromicin).

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s fluorokinoloni, so poročali o več medicinsko potrjenih primerih regurgitacije/insuficience katerekoli od srčnih zaklopk, ki so bili verjetno ali možno vzročno povezani z zdravilom. Ti podatki kažejo, da lahko fluorokinoloni povzročijo regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk.

Poleg tega je bilo z laboratorijsko študijo [2] ugotovljeno, da je po izpostavljenosti ciprofloksacinu prišlo do razgradnje kolagena v miofibroblastih aorte, pridobljenih pri bolnikih z aortopatijo, vključno z aortno regurgitacijo. Ta ugotovitev kaže, kako je s fluorokinoloni povezana razgradnja vezivnega tkiva, lahko povezana z regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk. Do razgradnje kolagena naj bi prišlo tudi pri z uporabo fluorokinolonov povezanih poškodbah tetiv in aorte.

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk, so med drugim prirojena ali obstoječa bolezen srčnih zaklopk, bolezen vezivnega tkiva (npr. Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom), Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis in infekcijski endokarditis.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk, je treba fluorokinolone za sistemsko in inhalacijsko uporabo uporabiti šele po skrbni oceni koristi in tveganj in po pretehtanju drugih možnosti zdravljenja.

Bolnikom je treba svetovati, da v primeru akutne dispneje, novonastalih palpitacij, nabiranja tekočine v trebušni votlini ali edema spodnjih okončin, 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.

▼ Za zdravilo Quinsair se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Kontaktne podatke imetnikov dovoljenj za promet z zdravili

Imetnik DzP	Ime zdravila	e-pošta	Telefon
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
Bayer d.o.o.	Ciprobay 500 mg filmsko obložene tablete Avelox 400 mg filmsko obložene tablete	mi.slovenia@bayer.com	01 58 14 400
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Levofloksacin Kabi 5 mg/ml raztopina za infundiranje Moksifloksacin Kabi 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	pharmacovigilance@medias-int.si	01 52 02 300
sanofi-aventis d.o.o.	Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete Tavanic 5 mg/ml raztopina za infundiranje	info.slovenia@sanofi.com	01 560 48 00
Alkaloid-Int d.o.o.	Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete	pharmacovigilance@alkaloid.si	01 30 04 293
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
Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italija	Quinsair ▼ 240 mg inhalacijska raztopina za nebulator	farmakovigilanca.si@chiesi.com	01 43 00 901

S spoštovanjem,

Krka, d. d., Novo mesto
Lili Voušek, mag. farm., l.r.
Nosilka področja farmakovigilance

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

Medias International, d. o. o.
Martina Škoda Birk, mag. farm., l.r.
Kontaktna oseba za farmakovigilanco

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

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

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

Chiesi Slovenija, d.o.o.
Tatjana Simovič, mag. farm., l.r.
Vodja regulative in farmakovigilance

Literatura

[1] Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 17;74(11):1444-1450.

[2] Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, Belke DD, Fedak PWM. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Jan;157(1):109-119.