



31. listopada 2018.

Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od nastanka aneurizme i disekcije aorte uz primjenu fluorokinolona za sustavnu i inhalacijsku primjenu

Poštovani,

U suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelji odobrenja fluorokinolonskih antibiotika žele Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Fluorokinoloni za sustavnu i inhalacijsku primjenu mogu povećati rizik od nastanka aneurizme i disekcije aorte, osobito u starijih osoba.**
- **U bolesnika s rizikom od nastanka aneurizme i disekcije aorte fluorokinoloni se smiju primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika te nakon razmatranja drugih terapijskih opcija.**
- **Predisponirajuća stanja za aneurizmu i disekciju aorte uključuju aneurizmatičku bolest u obiteljskoj anamnezi, prethodno postojeću aneurizmu aorte ili disekciju aorte, Marfanov sindrom, vaskularni oblik Ehlers-Danlosova sindroma, Takayasuv arteritis, arteritis orijaških stanica, Behçetovu bolest, hipertenziju i aterosklerozu.**
- **Bolesnike treba savjetovati o riziku od nastanka aneurizme i disekcije aorte te ih uputiti da odmah potraže hitnu liječničku pomoć u slučaju iznenadne jake boli u abdomenu, prsištu ili leđima.**

Dodatne informacije

Fluorokinoloni su antibiotici odobreni u Europskoj uniji za liječenje različitih bakterijskih infekcija, uključujući i onih opasnih po život.

Podaci iz epidemioloških i nekliničkih ispitivanja upućuju na povećan rizik od nastanka aneurizme i disekcije aorte nakon liječenja fluorokinolonima.

Epidemiološka ispitivanja [1-3] zabilježila su otprilike dvostruki porast rizika od nastanka aneurizme i disekcije aorte u bolesnika koji uzimaju sistemske fluorokinolone u usporedbi s bolesnicima koji ne uzimaju antibiotike ili uzimaju druge antibiotike (amoksicilin), pri čemu starije osobe imaju veći rizik.

U nekliničkom ispitivanju [4] zabilježeno je da ciprofloksacin povećava podložnost disekciji i rupturi aorte na modelu miša. Ovaj nalaz vjerojatno predstavlja učinak skupine lijekova, slično kao što su fluorokinoloni štetni za tkivo tetiva te tako povećavaju rizik od poremećaja tetiva.

Aneurizma i disekcija aorte su rijetki događaji koji se javljaju s incidencijom od 3 - 30 slučajeva na 100 000 osoba u jednoj godini. Čimbenici koji povećavaju rizik uključuju aneurizmatičku bolest u obiteljskoj anamnezi, prethodno postojeću aneurizmu aorte ili disekciju aorte, Marfanov sindrom, vaskularni oblik Ehlers-Danlosova sindroma, Takayasuov arteritis, arteritis orijaških stanica, Behçetovu bolest, hipertenziju i aterosklerozu.

Zbog toga se u bolesnika s rizikom od nastanka aneurizme i disekcije aorte fluorokinoloni za sustavnu ili inhalacijsku primjenu smiju primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika te nakon razmatranja drugih terapijskih opcija.

Bolesnike treba savjetovati o ovom riziku te im reći da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari” potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

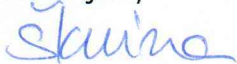
Tvrтка	Naziv lijeka	Elektronička pošta	Telefon/ Telefax
Alkaloid d.o.o. Alkaloid-INT d.o.o.	Citeral Melvedok	marina.skurina@alkaloid.hr	Tel: 01/ 6311 925 Fax: 01/ 6311 922
Alvogen d.o.o. (u ime Alvogen IPCo S.ar.l.)	Moksifloksacin Alvogen 400 mg/250 ml otopina za infuziju	goran.vucelic@alvogen.com info.croatia@alvogen.com	Tel: 01/6641 830 Fax: 01/6641 853
Alpha-Medical d.o.o.	Trizolin URO	alpha-medical@alpha-medical.hr	Tel: 01/3665 093 Fax: 01/3665 776
Bayer d.o.o.	Avelox 400 mg filmom obložene tablete	pv.croatia@bayer.com	Tel: 01/6599 900 Fax: 01/6599 952
Belupo lijekovi i kozmetika d.d.	Ciflox 2 mg/ml otopina za infuziju Ciflox 250 mg filmom obložene tablete Ciflox 500 mg filmom obložene tablete Noflox 400 mg filmom obložene tablete	Tatjana.Ajhler- Duretek@belupo.hr	Tel: 01/2481 214
Fresenius Kabi d.o.o.	Ciprofloksacin Kabi 200 mg/100 ml Ciprofloksacin Kabi 400 mg/200 ml Moxifloksacin Kabi 400 mg/250 ml	kety@pharmakos.hr	Tel: 01/ 2333 242 Fax: 01/ 2333 248
Jadran Galenski laboratorij d.d.	Ciprofloksacin JGL 500 mg filmom obložene tablete Moksacin 400 mg filmom obložene tablete	karina.vukelic@jgl.hr	Tel/Fax: 051/546-399

Krka - farma d.o.o.	Ciprinol Levalox Moloxin Nolicin	zeljka.alar@krka.biz pharmacovigilance.HR@krka.biz	Tel: 01/6312 100 Fax: 01/6176 739
PharmaS d.o.o.	Moksifloksacin PharmaS	Masa.mihalic@pharmas.hr ; farmakovigilancija@martifar m.com	Tel:01 5509 367 Fax:01 6285 222
Pliva Hrvatska d.o.o.	Cipromed 250 mg filmom obložene tablete Cipromed 250 mg filmom obložene tablete Plivamox 400 mg filmom obložene tablete	martino.grizelj@pliva.com	Tel: 01/ 372 4774
Sandoz d.o.o.	Flexid	prijava.nuspojave@novartis.com	Tel: 01/6274-220 Fax: 01/6274-258

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. [Epub ahead of print]

S poštovanjem,



Marina Škurina Bjelobrk, mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Alkaloid d.o.o. i Alkaloid-INT d.o.o.



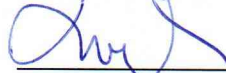
Eva Erdeljić, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Alpha-Medical d.o.o.



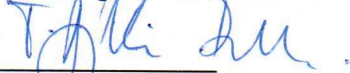
Goran Vucelić, mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Alvogen d.o.o. i Alvogen IPCo S.ar.l.



Ana-Marija Lukenda, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Bayer d.o.o.



Mr. sc. Tatjana Ajhler Đuretek, dr. med.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU, EU QPPV za Belupo lijekovi i kozmetika d.d.



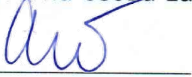
mr.sc. Kety Mirković Kos, mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Fresenius Kabi d.o.o.



Karina Vukelić, dr.med.spec.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU, EU QPPV za Jadran Galenski laboratorij d.d.



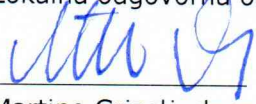
Željka Alar, mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Krka-farma d.o.o.



Martina Diminić Smetiško, dr.med.dent.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za PharmaS d.o.o.



Martino Grizelj, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Pliva Hrvatska d.o.o.



Ana Džoić, univ.mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Sandoz d.o.o.