

29. listopada 2020.

Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od regurgitacije/insuficijencije srčanih zalistaka 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 za sustavnu i inhalacijsku primjenu žele Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Fluorokinoloni za sustavnu i inhalacijsku primjenu mogu povećati rizik od regurgitacije/insuficijencije srčanih zalistaka.**
- **Stanja koja predstavljaju predispoziciju za pojavu regurgitacije/insuficijencije srčanih zalistaka uključuju urođenu ili već postojeću bolest srčanih zalistaka u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, poremećaje vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlovov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetovu bolest, hipertenziju, reumatoidni artritis i infektivni endokarditis.**
- **Fluorokinoloni za sustavnu i inhalacijsku primjenu smiju se primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s rizikom od regurgitacije/insuficijencije srčanih zalistaka.**
- **Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah potraže hitnu liječničku pomoć u slučaju akutne dispneje, novih palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.**

Dodatne informacije

Fluorokinoloni su antibiotici odobreni u Europskoj uniji za liječenje određenih bakterijskih infekcija, uključujući i onih opasnih po život. Budući da mogu imati ozbiljne i dugotrajne nuspojave, njihova je primjena uglavnom ograničena na slučajeve gdje se upotreba drugih antibiotika koji se obično preporučuju za liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom (u skladu s [Pismom zdravstvenim radnicima iz travnja 2019. godine](#), koje je dostupno na internetskim stranicama HALMED-a, u dijelu Farmakovigilancija/Pisma zdravstvenim radnicima). Fluorokinoloni se smiju upotrebljavati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika, uključujući rizik od aneurizme i disekcije aorte (u skladu s [Pismom zdravstvenim radnicima iz listopada 2018. godine](#), koje je dostupno na internetskim stranicama HALMED-a, u dijelu Farmakovigilancija/Pisma zdravstvenim radnicima).

Nedavno provedena epidemiološka studija [1] ukazuje na dvostruko veći rizik od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska u bolesnika koji su primali fluorokinolone za sustavnu primjenu, u usporedbi s bolesnicima koji su primali druge antibiotike (amoksicilin ili azitromicin).

Zabilježeno je nekoliko medicinski potvrđenih slučajeva regurgitacije/insuficijencije srčanog zaliska u bolesnika koji su primali fluorokinolone, s vjerojatnom ili mogućom uzročnom povezanošću. Predmetni podaci ukazuju na to da fluorokinoloni mogu uzrokovati regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka.

Također, u jednom laboratorijskom ispitivanju [2] navodi se da je izloženost ciprofloksacinu dovela do degradacije kolagena u miofibroblastnim stanicama aorte koje su donirali bolesnici s aortopatijom, uključujući aortnu regurgitaciju. Ovi podaci omogućuju uvid u to kako degradacija vezivnog tkiva povezana s primjenom fluorokinolona može biti povezana s regurgitacijom/insuficijencijom srčanih

zalistaka. Pretpostavlja se da je degradacija kolagena uzročnik oštećenja tetiva i aorte povezanih s primjenom fluorokinolona.

Čimbenici koji povećavaju rizik od regurgitacije/insuficijencije srčanih zalistaka uključuju urođenu ili već postojeću bolest srčanih zalistaka, poremećaje vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetovu bolest, hipertenziju, reumatoidni artritis i infektivni endokarditis.

Fluorokinoloni za sustavnu i inhalacijsku primjenu smiju se primjenjivati u bolesnika s rizikom od regurgitacije/insuficijencije srčanih zalistaka samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih mogućnosti.

Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah potraže hitnu liječničku pomoć u slučaju akutne dispneje, novih palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

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.






Reference

[1] Etminan M., Sodhi M., Ganjizadeh-Zavareh S., Carleton B., Kezouh A., Brophy J. M. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 17. rujna 2019.; 74(11): 1444 – 1450.

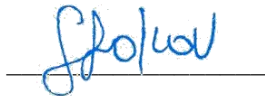
[2] Guzzardi D. G., Teng G., Kang S., Geeraert P. J., Pattar S. S., Svystonyuk D. A., Belke D. D., Fedak P. W. M. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Siječanj, 2019.; 157(1): 109 – 119.

Kontakt podaci nositelja odobrenja/predstavnika nositelja odobrenja u RH

Nositelj odobrenja/ predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	Djelatna tvar	E-mail	Telefon/fax
<p>Alkaloid d.o.o. Alkaloid-INT d.o.o.</p>  <p>ALKALOID</p>	<p>Citeral 250 mg filmom obložene tablete Citeral 500 mg filmom obložene tablete Citeral 100 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju Melvedok 400 mg filmom obložene tablete Fovelid 250 mg filmom obložene tablete Fovelid 500 mg filmom obložene tablete</p>	<p>ciprofloksacin moksifloksacin levofloksacin</p>	<p>gordana.stojkov@alkaloid.hr pharmacovigilance@alkaloid.hr</p>	<p>Tel: 01/6311 920 Fax: 01/6311 922</p>
<p>Sandoz d.o.o.</p>  <p>SANDOZ A Novartis Division</p>	<p>Ciprofloksacin Sandoz 500 mg filmom obložene tablete Ciprofloksacin Sandoz 200 mg/100 ml otopina za infuziju Flexid 500 mg filmom obložene tablete Flexid 5 mg/ml otopina za infuziju</p>	<p>ciprofloksacin levofloksacin</p>	<p>prijava.nuspojave@novartis.com</p>	<p>Tel: 01/6274-220 Fax: 01/6274-258</p>
<p>Jadran Galenski laboratorij d.d.</p>  <p>jgl <small>1000 let vode na otoku</small> www.jgl.hr</p>	<p>Ciprofloksacin JGL 500 mg filmom obložene tablete</p>	<p>ciprofloksacin</p>	<p>karina.vukelic@jgl.hr</p>	<p>Tel/Fax: 051/546-399</p>
<p>Belupo lijekovi i kozmetika d.d.</p>  <p>BELUPO</p>	<p>Ciflox 250 mg filmom obložene tablete Ciflox 500 mg filmom obložene tablete Noflox 400 mg filmom obložene tablete</p>	<p>ciprofloksacin norfloksacin</p>	<p>pharmacovigilance@belupo.hr Tatjana.AjhlerDuretek@belupo.hr</p>	<p>Tel: 01/2481 222 Fax: 01/2481 214</p>
<p>Alpha-Medical d.o.o.</p>  <p>ALPHA MEDICAL</p>	<p>Trizolin URO 400 mg filmom obložene tablete</p>	<p>norfloksacin</p>	<p>drugsafety@cnova.com</p>	<p>Tel: 01/2334225 Fax: 01/2334226</p>

Nositelj odobrenja/ predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	Djelatna tvar	E-mail	Telefon/fax
KRKA-FARMA, d.o.o. 	Ciprinol 250 mg filmom obložene tablete Ciprinol 500 mg filmom obložene tablete Ciprinol 200 mg/100 ml otopina za infuziju Ciprinol 400 mg/200 ml otopina za infuziju Ciprinol 100 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju Levalox 250 mg filmom obložene tablete Levalox 500 mg filmom obložene tablete Levalox 5 mg/ml otopina za infuziju Moloxin 400 mg filmom obložene tablete Moloxin 400 mg/250 ml otopina za infuziju Nolicin 400 mg filmom obložene tablete	ciprofloksacin levofloksacin moksifloksacin norfloksacin	 pharmacovigilance.HR@krka.biz	Tel: 01/6312 100 Fax: 01/6176 739
PharmaS d.o.o. 	Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju	moksifloksacin	pharmas.pharmacovigilance@pharmas.hr	Tel: 01/5509 383 Fax: 01/6285 222
Alvogen d.o.o. (u ime Alvogen Pharma Trading Europe EOOD) 	Moksifloksacin Alvogen 400 mg/250 ml otopina za infuziju	moksifloksacin	goran.vucelic@zentiva.com pv-croatia@zentiva.com	Tel:01/6641 830 Fax:01/6641 853
Fresenius Kabi d.o.o. 	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml otopina za infuziju Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml otopina za infuziju Moxifloxacin Kabi 400 mg/250 ml otopina za infuziju	ciprofloksacin moksifloksacin	kety@pharmakos.hr	Tel: 01/ 2333 242 Fax: 01/2333 248
Pliva Hrvatska d.o.o. 	Cipromed 500 mg filmom obložene tablete	ciprofloksacin	Safety.Croatia@tevapharm.com	Tel: 01/ 372 0000 Fax: 01/ 3720 111

S poštovanjem,



Gordana Stojkov, dr. med.

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



Ana Džoić, univ. mag. pharm.

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



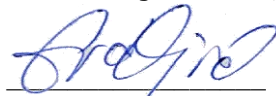
Karina Vukelić, dr.med.spec.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Jadran Galenski laboratorij d.d.



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

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Belupo lijekovi i kozmetika d.d.



Eva Erdeljić, mr. pharm.

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



Sonja Šapina, mag. pharm.

Zamjenik lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju za KRKA - FARMA d.o.o.



Tihana Siruček, mag. pharm.

Zamjenik lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju za PharmaS d.o.o.



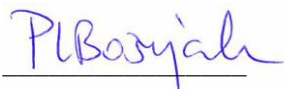
Goran Vucelić, mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Alvogen d.o.o. i Alvogen Pharma Trading Europe EOOD



mr.sc. Kety Mirković Kos, mag.pharm.

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



Petra Lazarić Bošnjak, mag. pharm.

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