

## VAŽNE INFORMACIJE O LEKU

Novembar 2018. godine

### PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

#### **FLUOROHINOLONI za sistemsku i inhalacionu primenu: rizik od nastanka aneurizme aorte i disekcije aorte**

Poštovani,

Nosioci dozvola za lekove koji sadrže fluorohinolone: ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin i norfloksacin, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), žele da Vas obaveste o sledećem:

#### **Sažetak**

- **Fluorohinoloni za sistemsku i inhalacionu primenu mogu povećati rizik za nastanak aneurizme aorte i disekcije aorte, posebno kod starijih osoba.**
- **Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od aneurizme i disekcije aorte, fluorohinolone treba koristiti tek nakon pažljive procene koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija.**
- **Predisponirajuća stanja za nastanak i razvoj aneurizme i disekcije aorte uključuju aneurizmatsku bolest u porodičnoj anamnezi, raniju pojavu aneurizme ili disekcije aorte, *Marfan-ov* sindrom, vaskularni oblik *Ehlers-Danlos-ovog* sindroma, *Takayasu-ov* arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, *Behçet-ovu* bolest, hipertenziju i aterosklerozu.**
- **Pacijenti treba da budu obavešteni o riziku od nastanka aneurizme i disekcije aorte i o potrebi da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog oštrog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa.**

#### **Dodatne informacije**

Fluorohinoloni su antibiotici odobreni za lečenje različitih bakterijskih infekcija, uključujući i životno-ugrožavajuće.

Podaci iz epidemioloških i pretkliničkih ispitivanja ukazuju na povećan rizik za nastanak aneurizme i disekcije aorte nakon lečenja fluorohinolonomima.

Epidemiološka ispitivanja [1-3] ukazuju na približno dvostruko povećanje rizika od aneurizme i disekcije aorte kod pacijenata koji koriste sistemske fluorohinolone, u poređenju sa pacijentima koji ne koriste antibiotike, ili koriste druge antibiotike (amoksicilin); pri čemu su starije osobe izložene većem riziku.

Pretkliničko ispitivanje [4] je pokazalo da ciprofloksacin povećava podložnost disekciji i rupturi aorte na modelu miša. Ovaj nalaz je verovatno klasni efekat, slično kao što fluorohinoloni imaju štetan uticaj na tkivo tetiva i time povećavaju rizik od poremećaja tetiva.

Aneurizma i disekcija aorte su retki događaji koji se javljaju sa incidencom od 3-30 na 100.000 ljudi godišnje. Faktori koji povećavaju ovaj rizik obuhvataju aneurizmatiku bolest u porodičnoj anamnezi, raniju pojavu aneurizme ili disekcije aorte, *Marfan*-ov sindrom, vaskularni oblik *Ehlers-Danlos*-ovog sindroma, *Takayasu*-ov arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, *Behçet*-ovu bolest, hipertenziju i aterosklerozu.

Stoga se fluorohinoloni za sistemsku ili inhalacionu primenu smeju koristiti tek nakon pažljive procene koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa rizikom od nastanka aneurizme i disekcije aorte.

Pacijenti treba da budu obavešteni o ovom riziku i o potrebi da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog oštrog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa.

Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek za sve lekove koji sadrže fluorohinolone za sistemsku i inhalacionu primenu biće ažurirani kako bi se dodala informacija o riziku od aneurizme i disekcije aorte.

### Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na lek uključujući i fluorohinolonske antibiotike Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs))
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 3951 130) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lekove koji sadrže ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin i norfloksacin možete da prijavite i nosiocima dozvola za navedene lekove u Republici Srbiji koristeći kontakt podatke u sledećoj tabeli:

Nosilac dozvole	Naziv leka	E-mail	Telefon/fax
Actavis d.o.o. Beograd	levofloksacin • <b>Levoxa</b> , film tableta	<a href="mailto:Pharmacovigilanca-RS@actavis.com">Pharmacovigilanca-RS@actavis.com</a>	T: 011 2099 300 F: 011 2099 733
Sandoz Pharmaceuticals dd - Predstavništvo Beograd	levofloksacin • <b>Flexid</b> , film tableta	<a href="mailto:pvg.serbia@sandoz.com">pvg.serbia@sandoz.com</a>	T: 011 344 7154 M: 063 591 286 F: 011 344 7162
INNVENTA PHARM DOO	levofloksacin • <b>Levofloxacin INNventa</b> , rastvor za infuziju	<a href="mailto:jelena.trisic@innventa-pharm.com">jelena.trisic@innventa-pharm.com</a>	T: 011 420 4466

PharmaSwiss d.o.o.	levofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Levomax</b>, film tableta</li> <li>• <b>Levomax</b>, rastvor za infuziju</li> </ul>	<a href="mailto:pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com">pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com</a>	T: 011 2050 933 M: 063 686 164 F: 011 2050 930
PharmaS d.o.o. Beograd	moksifloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Moksifloksacin PharmaS</b>, rastvor za infuziju</li> </ul>	<a href="mailto:goran.aleksic@pharmas.rs">goran.aleksic@pharmas.rs</a>	T: 011 3291669 M: 063 1156527 F: 011 3291674
SLAVIAMED D.O.O.	norfloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>URICIN</b>, film tableta</li> </ul>	<a href="mailto:pharmacovigilance@slaviamed.rs">pharmacovigilance@slaviamed.rs</a> <a href="mailto:anamaksic@slaviamed.rs">anamaksic@slaviamed.rs</a>	T: 011 3097099
Quatalia d.o.o.	ciprofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ciprofloksacin</b>, rastvor za infuziju</li> </ul>	<a href="mailto:dragana.bogdanovic@quataliasci.com">dragana.bogdanovic@quataliasci.com</a>	T: 011 39 89 401 F: 011 26 87 107 M: 063 26 11 46
Pharmanova d.o.o. Obrenovac	levofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lofocin</b>, film tableta</li> </ul>	<a href="mailto:tanja.matic@pharmanova.com">tanja.matic@pharmanova.com</a>	T: 011 30 93 844 F: 011 30 93 826 M: 063 478 025
Alvogen Pharma d.o.o.	levofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alvolamid</b>, rastvor za infuziju</li> </ul>	<a href="mailto:tatjana.nikolic@alvogen.com">tatjana.nikolic@alvogen.com</a>	T: 011 414 6470 M: 060 3221 753 F: 011 414 6479
Hemofarm A.D. Vršac	moksifloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elfonis</b>, film tableta</li> <li>• <b>Elfonis</b>, rastvor za infuziju</li> </ul> levofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forteca</b>, film tableta</li> </ul> ciprofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Marocen</b>, film tableta</li> <li>• <b>Marocen</b>, koncentrat za rastvor za infuziju</li> </ul>	<a href="mailto:nezeljena.dejstva@hemofarm.com">nezeljena.dejstva@hemofarm.com</a>	T: 011 381 1351 T: 011 381 1290
ALKALOID D.O.O. BEOGRAD	ciprofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Citeral</b>, film tableta</li> <li>• <b>Citeral</b>, koncentrat za rastvor za infuziju</li> </ul> moksifloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>KIMOKS</b>, film tableta</li> </ul>	<a href="mailto:jpribic@alkaloid.co.rs">jpribic@alkaloid.co.rs</a>	T: 011 36 79 070 F: 011 36 79 071
UNION-MEDIC D.O.O. NOVI SAD	ofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Visiren</b>, film tableta</li> </ul>	<a href="mailto:tomislav.zratic@union-medic.com">tomislav.zratic@union-medic.com</a>	T: 021 661 5224 M: 064 644 6548
Farmalogist d.o.o. Beograd	ciprofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ciprofloksacin Remedica</b>, film tableta</li> </ul>	<a href="mailto:anja.tumpa@farmalogist.rs">anja.tumpa@farmalogist.rs</a>	T: 011-331-5008 M: 064-820-2313
Zdravlje AD Leskovac	ciprofloksacin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ciprocinol</b>, film tablete</li> </ul>	<a href="mailto:Pharmacovigilanca-RS@actavis.com">Pharmacovigilanca-RS@actavis.com</a>	T: 016 202 230 F: 016 250 511

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD	ciprofloksacin • <b>Ciprinol</b> , film tableta  levofloksacin • <b>Levalox</b> , film tableta • <b>Levalox</b> , rastvor za infuziju  moksifloksacin • <b>Moloxin</b> , film tableta • <b>Moloxin</b> , rastvor za infuziju  norfloksacin • <b>Nolicin</b> , film tableta	<a href="mailto:Pharmacovigilance.RS@krka.biz">Pharmacovigilance.RS@krka.biz</a>	T: 011 22 88 722  F: 011 22 88 729
Galenika a.d. Beograd	levofloksacin • <b>Leflogal</b> , film tableta	<a href="mailto:aandric@galenika.rs">aandric@galenika.rs</a>	T: 011 30 71 247  F: 0 11 30 71 892

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja ili su Vam potrebne dodatne informacije za lekove koji sadrže ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin i norfloksacin, molimo Vas da se obratite odgovarajućoj kompaniji na gore navedene podatke.

#### 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]

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

Aleksandra Ilić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Actavis  
d.o.o. Beograd

Dragana Vuksanović,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
Predstavništvo Sandoz Pharmaceuticals  
d.d.

Ksenija Letić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
Hemofarm A.D.

za

Jelena Trišić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
INNVENTA PHARM DOO

Nataša Trajčeski,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
PharmaSwiss d.o.o.

Dragana Hrnjak,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
Quatalia d.o.o.

Jelena Pribić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
ALKALOID D.O.O. BEOGRAD

Ana Maksić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD

Tanja Matić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
Pharmanova d.o.o. Obrenovac

za Ivana Nikolić

Goran Aleksić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za PharmaS  
d.o.o. Beograd

Tatjana Nikolić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
Alvogen Pharma d.o.o.

za Tomislav Zrakić,

Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
UNION-MEDIC D.O.O. NOVI SAD

Anja Tumpa,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
Farmalogist d.o.o. Beograd

Bojan Đorđević,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za  
Zdravlje AD Leskovac

Jelena Simić,  
Zamenik odgovornog lica za  
farmakovigilancu za  
KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD

Ana Andrić,  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Galenika  
a.d. Beograd