

2020. október 29.

## Fontos gyógyszerbiztonsági információ

### Szisztémás és inhalációs fluorokinolonok: a szívbillentyű-regurgitáció / -elégtelenség kockázata

Tisztelt Doktornő! Tisztelt Doktor Úr!

A fluorokinolon típusú antibiotikumok forgalomba hozatali engedély jogosultjai\* az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel egyetértésben tájékoztatják Önt a szisztémásan és inhalációsan alkalmazott fluorokinolonokkal összefüggő szívbillentyű-regurgitáció / -elégtelenség kockázatáról.

#### Összefoglalás

A szisztémás és inhalációs fluorokinolonok fokozhatják a szívbillentyű-regurgitáció / -elégtelenség kockázatát.

**Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a szívbillentyű-regurgitáció / -elégtelenség kockázata szisztémás és inhalációs fluorokinolonokat csak az előny-kockázat arány körültekintő értékelése, valamint az egyéb terápiás lehetőségek mérlegelése után szabad alkalmazni.**

**A szívbillentyű-regurgitációra / -elégtelenségre hajlamosító kórállapotok:** veleszületett vagy már meglévő szívbillentyű-betegség, a kötőszöveti rendellenességek (például Marfan-szindróma vagy Ehlers–Danlos-szindróma), a Turner-szindróma, a Behçet-kór, a magas vérnyomás, a rheumatoid arthritis és az infektív endocarditis.

A betegeknek fel kell hívni a figyelmét, hogy akut dyspnoe, újonnan jelentkező palpitatio, vagy hasi vagy alsó végtagi ödéma megjelenése esetén azonnal forduljanak orvoshoz.

#### A gyógyszerbiztonsági aggállal kapcsolatos háttérinformáció

Az Európai Unióban engedélyezett, fluorokinolont tartalmazó antibiotikumok bizonyos, akár életveszélyes bakteriális fertőzések kezelésére szolgálnak.

Mivel a fluorokinolonok súlyos és hosszan tartó mellékhatásokat okozhatnak, ezért alkalmazásukat olyan fertőzésekre korlátozták, amelyekben az általában javasolt egyéb antibiotikumok nem megfelelőek.

(Lásd egészségügyi szakembereknek szóló, fontos gyógyszerbiztonsági információt tartalmazó 2019 áprilisi DHPC levél,

[https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/Fluorokinolon\\_dhpc\\_level\\_MOK\\_20190408.pdf](https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/Fluorokinolon_dhpc_level_MOK_20190408.pdf)).

Fluorokinolonok csak a várható előnyök és kockázatok – beleértve az aorta aneurysmát és aorta dissectiót – gondos mérlegelését követően alkalmazhatók. (Lásd 2018 októberi DHPC levél, [https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/Fluoroquinolone\\_DHPC\\_final.pdf](https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/Fluoroquinolone_DHPC_final.pdf)).

Egy nemrégiben végzett epidemiológiai vizsgálat [1] arról számolt be, hogy a mitrális és aortaregurgitáció kockázata kétszeresére nőtt a szisztémás fluorokinolonokat szedő

\*Lásd 1. melléklet a Magyarországon szisztémás és inhalációs fluorokinolon antibiotikumokat forgalmazó vállalatok

betegeknél a más antibiotikumokat (amoxicillint vagy azitromicint) szedő betegekkel összehasonlítva.

Számos olyan, orvosilag megerősített esetről számoltak be, melyben valamelyik szívbillentyűt érintő, regurgitáció / elégtelenség alakult ki olyan betegeknél, akik fluorokinolonokat kaptak. A fluorokinolonok kiváltó szerepét ezekben az esetekben lehetségesnek vagy valószínűnek ítélték. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a fluorokinolonok szívbillentyű-regurgitációt / -elégtelenséget okozhatnak.

Emellett egy laboratóriumi vizsgálat [2] arról számolt be, hogy a ciprofloxacín expozíció kollagénlebomláshoz vezetett olyan aorta-myofibroblast sejtekben, melyeket aortabetegségben (beleértve az aortaregurgitációt) szenvedő betegekből nyertek ki. Ez a megállapítás betekintést nyújt abba, hogy a fluorokinolonok által előidézett kötőszövet-lebomlás hogyan hozható összefüggésbe a szívbillentyű-regurgitációval / -elégtelenséggel. A kollagénlebomlást már a fluorokinolonokkal összefüggő ín- és aorta-rendellenességek esetén is feltételezték.

A tényezők, amelyek fokozzák a szívbillentyű-regurgitáció / -elégtelenség kockázatát: a veleszületett vagy már meglévő szívbillentyű-betegség, a kötőszöveti rendellenességek (például a Marfan-szindróma vagy az Ehlers–Danlos-szindróma), a Turner-szindróma, a Behçet-kór, a magas vérnyomás, a rheumatoid arthritis és az infektív endocarditis. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a szívbillentyű-regurgitáció / -elégtelenség kockázata szisztémás és inhalációs fluorokinolonokat csak az előny-kockázat arány körültekintő értékelése, valamint egyéb, terápiás lehetőségek mérlegelése után szabad alkalmazni.

A betegeknek fel kell hívni a figyelmét, hogy akut dyspnoe, újonnan jelentkező palpitatio, vagy hasi vagy alsó végtagi ödéma kialakulása esetén azonnal forduljanak orvoshoz.

### **Felhívás a mellékhatások bejelentésére**

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny-kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) részére a [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu) honlapon megtalálható online bejelentő-felületen keresztül:

[https://ogyei.gov.hu/on\\_line\\_mellekhatas\\_jelentes\\_egeszsegugyi\\_szakembereknek](https://ogyei.gov.hu/on_line_mellekhatas_jelentes_egeszsegugyi_szakembereknek), vagy a honlapról letölthető mellékhatásbejelentő lapon

([https://ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat\\_bejelentolap2015\\_MG2.pdf](https://ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat_bejelentolap2015_MG2.pdf)), melyet visszaküldhetnek e-mailben ([adr.box@ogyei.gov.hu](mailto:adr.box@ogyei.gov.hu)), levélben (OGYÉI, 1372 Budapest, Pf. 450.), vagy faxon (1/886-9472). A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez is bejelenthetik (lásd lenti táblázat), **de kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassák el** (vagy az OGYÉI-nek vagy a jogosultnak)!

**Magyarországon szisztémás és inhalációs fluorokinolon antibiotikumokat forgalmazó vállalatok – Lásd 1. melléklet.**

**Hivatkozások**

[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 Szept 17;74(11):1444-1450.

[2] Guzzardi DG, Teng G Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, Belke DD, Fedak PWM. I 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.

Üdvözlettel



**Dr Szabó Mónika**

Egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató levél kiküldésének koordinátora

## 1-Melleklet\_Fluorokinolon forgalmazók

Képviselő	Forgalomba hozatali engedély jogosult	Készítmény neve/ hatóanyag	A készítmény forgalomba van Mo-n vagy 6 hónapon belül forgalomban lesz	6 hónapon belül nem lesz forgalomba a készítmény Mo.-n	E-mail cím	Telefon	Képviselő
Teva	TEVA Gyógyszergyár Zrt.	Ciprofloxacin-Human 2 mg/ml oldatos infúzió / ciprofloxacin	nem	nem tervezik	Safety.Hungary@teva.hu	+36 52 515012	Megyaszai Tamás, Farmakovigilancia vezető
		Ciprofloxacin-Human 250 mg filmtabletta / ciprofloxacin	igen	N/A			
		Ciprofloxacin-Human 500 mg filmtabletta / ciprofloxacin	igen	N/A			
		Ciprofloxacin-Human 750 mg filmtabletta / ciprofloxacin	igen	N/A			
		Leflokin 250 mg filmtabletta / levofloxacin	igen	N/A			
		Leflokin 500 mg filmtabletta / levofloxacin	igen	N/A			
		Leflokin 5 mg/ml oldatos infúzió / levofloxacin	igen	N/A			
		Moxifloxacin Actavis 400 mg filmtabletta / moxifloxacin	igen	N/A			
	Actavis Group PTC ehf.	Levoxa 250 mg filmtabletta / levofloxacin	igen	N/A			
		Levoxa 500 mg filmtabletta / levofloxacin	igen	N/A			
		Levoxa 5 mg/ml oldatos infúzió / levofloxacin	nem	nem tervezik			
		Moxifloxacin-ratiopharm 400 mg filmtabletta / moxifloxacin	igen	N/A			
Onkogen Kft	Altan Pharma Ltd	Levofloxacin Altan/ levofloxacin	igen	N/A	benjamin.toth@qualipharmacon.hu	36 20 439 9006	Dr. Tóth Benjámin/ QPPV
Aramis Pharma	Alvogen IPCo S.ar.l	Moxiquin/moxifloxacin	nem	nem tervezik	PV-Hungary@zentiva.com	36 1 299 1058	Nagy Veronika/Helyi farmakovigilanciáért felelős személy
Aramis Pharma	Alvogen Pharma Trading Europe EOOD	Prixoter/levofloxacin	igen	N/A	PV-Hungary@zentiva.com	36 1 299 1058	Nagy Veronika/Helyi farmakovigilanciáért felelős személy
Bayer Hungária Kft	Bayer AG	Avelox/ moxifloxacin	igen	N/A	lds.hungary@bayer.com	36 1 884 5336	Dr. Horváth Gergely /Orvosigazgató
Bayer Hungária Kft	Bayer AG	Ciprobay / ciprofloxacin	igen	N/A	lds.hungary@bayer.com	36 1 884 5336	Dr. Horváth Gergely /Orvosigazgató
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.	A. Menarini — Industrie Farnaceutiche Riunite — s.r.l.	Quofenix 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz / delafloxacin	nem	nem tervezik	bc-hu@berlin-chemie.com	+36 23 501 301	Dr Kovács Péter /Orvosi és Törzskönyvezési Osztály vezetője
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.	A. Menarini — Industrie Farnaceutiche Riunite — s.r.l.	Quofenix 450 mg tablett / delafloxacin	nem	nem tervezik	bc-hu@berlin-chemie.com	+36 23 501 301	Dr Kovács Péter /Orvosi és Törzskönyvezési Osztály vezetője
Chiesi Hungary Kft	Chiesi Farmaceutici S.p.A	Quinsair/levofloxacin	igen	N/A	a.szeredi@chiesi.com	36 1 429 1060	Dr. Szeredi Ákos/Orvostudományi munkatárs
Fresenius Kabi Hungary Kft.	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml oldatos infúzió; Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml oldatos infúzió (levofloxacin)	igen	N/A	mellekhatas@fresenius-kabi.hu	3612508371	Dr. Wurm Katalin / nemzeti gyógyszerbiztonsági megbízott
Fresenius Kabi Hungary Kft.	Fresenius Kabi Hungary Kft.	Levofloxacin Kabi 5 mg/ml oldatos infúzió (levofloxacin); Moxifloxacin Kabi 400 mg/250 ml oldatos infúzió (moxifloxacin)	igen	N/A	mellekhatas@fresenius-kabi.hu	3612508371	Dr. Wurm Katalin / nemzeti gyógyszerbiztonsági megbízott
Goodwill Pharma Kft.	Goodwill Pharma Kft.	Lefloxawill / levofloxacin	igen	N/A	pharmacovigilance@goodwillpharma.com	3662443571	Dr. Éles Orsolya / dQPPV
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.	Krka d.d.	Ciprinol/ciprofloxacin; Levnibiot/levofloxacin; Moxibiot/moxifloxacin; Nolicin/norfloxacin	igen	N/A	zsolt.baffy@krka.biz	36 20 3496972	Dr. Baffy Zsolt Farmakovigilancia vezető
Medico Uno Pharmaceuticals SE	Medico Uno Pharmaceuticals SE	Cifran 500 mg filmtabletta/ciprofloxacin	igen	N/A	qppv@medicouno.com	36 20 960 4294	Dr Zajzon Gergely/QPPV
MEDITOP Kft.	Meditop Gyógyszeripari Kft	Avatac/levofloxacin	igen	N/A	mellekhatas.bejelentes@meditop.hu	+36 26 336 400	Dr. Csóka Gabriella Farmakovigilancia vezető
SolDRA Kft.	PannonPharma Kft.	Grenis-Cipro/ ciprofloxacin	nem	nem tervezik	pharmacovigilance@pannonpharma.hu	36 20 923 5882	Dr. Zajzonné Dr. Boruzs Hedvig/ QPPV
SolDRA Kft.	PannonPharma Kft.	Grenis-Oflo/ ofloxacin	nem	nem tervezik	pharmacovigilance@pannonpharma.hu	36 20 923 5882	Dr. Zajzonné Dr. Boruzs Hedvig/ QPPV
Richter Gedeon Nyrt.	Richter Gedeon Nyrt.	Savulin/levofloxacin TARIVID-RICHTER/ofloxacin	igen	N/A	drugsafety@richter.hu	+36 1 505 7032	Dr. Németh György Orvostudományi igazgató
Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft.	Sandoz Hungária Kft.	Cifloxin/ ciprofloxacin	igen	N/A	safety.phhubu@novartis.com	36 1 457 6500	Dr. Balázs Máté, farmakovigilancia vezető
Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft.	Sandoz Hungária Kft.	Levofloxacin Sandoz /levofloxacin	igen	N/A	safety.phhubu@novartis.com	36 1 457 6500	Dr. Balázs Máté, farmakovigilancia vezető
Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft.	1A Pharma GmbH	Ciprofloxacin 1A Pharma /ciprofloxacin	igen	N/A	safety.phhubu@novartis.com	36 1 457 6500	Dr. Balázs Máté, farmakovigilancia vezető
SANOFI-AVENTIS Zrt.	SANOFI-AVENTIS Zrt.	Tavanic/ levofloxacin	igen	N/A	Pharmacovigilance-HU@sanofi.com	36 1 505 0050	Dr. Horváth Attila /Orvosigazgató
N/A	Vivanta Generics s.r.o	Moxifloxacin MSN 400 mg filmtabletta / moxifloxacin	nem	nem tervezik	drugsafety@vigilandpharma.eu	306 193 310	Linda Flaisz /PV manager