

Octombrie 2018

**COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTI DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII****Fluoroquinolonele sistemice și inhalatorii: risc de anevrism aortic și disecție aortică**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru fluoroquinolonele doresc să vă informeze cu privire la adăugarea unei noi atenționări privind riscul de anevrism aortic și disecție aortică asociate cu utilizarea de fluoroquinolone cu administrare pe cale sistemică și pe cale inhalatorie.

**Rezumat**

- **Fluoroquinolonele sistemice și inhalatorii pot determina creșterea riscului de anevrism aortic și disecție aortică, în special la persoanele vârstnice.**
- **La pacienții cu risc de anevrism aortic și disecție aortică, fluoroquinolonele trebuie utilizate numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice.**
- **Afecțiunile care predispun la anevrism aortic și disecție aortică includ antecedentele familiale de boală anevrismală, preexistența anevrismului aortic sau a disecției aortice, sindromului Marfan, sindromului vascular Ehlers-Danlos, arteritei Takayasu, arteritei cu celule gigant, bolii Behçet, hipertensiunii arteriale și aterosclerozei.**
- **Pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul de anevrism aortic și disecție aortică și trebuie informați să solicite imediat asistență medicală la unitatea de primiri urgente în caz de durere severă la nivel abdominal, toracic sau dorsal apărută brusc.**

***Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective***

Fluoroquinolonele sunt antibiotice autorizate în Uniunea Europeană pentru tratamentul mai multor infecții bacteriene, inclusiv unele care pun viața în pericol.

Date din studiile epidemiologice și non-clinice indică un risc crescut de anevrism aortic și disecție aortică după tratamentul cu fluoroquinolone.

În studiile epidemiologice [1-3] s-a raportat o creștere de aproximativ 2 ori a riscului de anevrism aortic și disecție aortică la pacienții care iau fluoroquinolone sistemice în comparație cu pacienții care nu iau antibiotice sau care iau alte antibiotice (amoxicilină); persoanele vârstnice prezintă un risc mai crescut.

Într-un studiu non-clinic [4] s-a raportat faptul că ciprofloxacina crește susceptibilitatea de apariție a disecției aortice și rupturii aortice într-un model la șoarecc. Această constatare este probabil un efect de clasă, similar cu efectul nociv al fluoroquinolonelor asupra țesutului tendinos și, prin urmare, cresc riscul de afectare a tendoanelor.

Anevrișmul aortic și disecția aortică sunt evenimente rare, care apar cu o incidență de aproximativ 3-30 din 100.000 de persoane pe an. Factorii care determină creșterea riscului includ antecedentele familiale de boală anevrismală, preexistența anevrișmului aortic sau a disecției aortice, sindromului Marfan, sindromului vascular Ehlers-Danlos, arteritei Takayasu, arteritei cu celule gigant, bolii Behçet, hipertensiunii arteriale și aterosclerozei.

Prin urmare, la pacienții cu risc de anevrism aortic și disecție aortică, fluoroquinolonele trebuie utilizate numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la acest risc și trebuie informați să solicite imediat asistență medicală în cazul unei dureri apărute brusc la nivel abdominal, toracic sau dorsal.

#### ***Apel la raportarea de reacții adverse***

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea fluoroquinolonelor, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Raportează o reacție adversă.

#### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 021 317 11 10

Fax: +4 021 316 34 97

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), la date de contact prezentate în Anexa 1.

#### ***Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de autorizație de punere pe piață***

Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați companiile farmaceutice, utilizând datele de contact prezentate în Anexa 2.

**Referințe**

- [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 Sep 1;153(9):e181804. [Epub ahead of print]
- 
-

Anexa I - Date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate

Denumire medicamente	DAPP	Email farmacovigilență România	Telefon de contact	Fax
NORFLOXACIN HELICOR 400 mg, comprimate filmate	AC HELICOR PHARMA SRL, Romania	office@achelcor.ro	0362-401206	0362-401207
CIPROLEN® 250 mg, comprimate filmate	AC HELICOR SRL, Romania	office@achelcor.ro	0362-401206	0362-401207
CIPROLEN® 500 mg, comprimate filmate				
Levofloxacină ACTAVIS 250 mg comprimate filmate	ACTAVIS GROUP PTC EHP, -- ISLANDA	safety.romania@leva-romania.ro	021 230 65 24	021 230 65 23
Levofloxacină ACTAVIS 500 mg comprimate filmate				
Levofloxacină ACTAVIS 5 mg/ml soluție perfuzabilă				
MOFIL 400 mg comprimate filmate				
Cipro Quin 500 mg, comprimate filmate	ANTIBIOTICE SA	sigmedumane@antibiotice.ro	+40 232 209 249 +40 232 209 256	+40372 065 633
Norfloxacină Atb 400 mg, comprimate filmate				
Ciprofloxacină Aurobindo 250 mg comprimate filmate	Aurobindo Pharma România S.R.L	Gabriel.georgescu@aurobindo.com Pharmacovigilance.romania@aurobindo.com	0748195240	
Ciprofloxacină Aurobindo 500 mg comprimate filmate				

Anexa 1 - Date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate

<p>Ciprofloxacină Aurobindo 750 mg comprimate filmate Moxifloxacină Aurabindo 400 mg comprimate filmate</p>		<p>pharmacovigilance_romania@bayer.com</p>	<p>+40 723 505 648 (24/7) 021.528.59.09</p>	<p>+ 40 21 528 59 38</p>
<p>Avelox 400 mg comprimate filmate Avelox 400 mg/250 ml soluție perfuzabilă Ciprobay XR 500 mg, comprimate filmate cu elibereare prelungită Ciprobay XR 1000 mg, comprimate filmate cu elibereare prelungită</p>	<p>S.C. BAYER S.R.L.</p>			
<p>Fleraday 500 mg comprimate filmate</p>	<p>Dr. Reddy's Laboratories România SRL</p>	<p>office@drreddys.ro</p>	<p>+40 212240032</p>	<p>+40 212240245</p>
<p>Ciprocin 500 mg Ciprocin 250 mg</p>	<p>E.I.P.I.CO MED S.R.L.</p>	<p>cipico@eipicoro</p>	<p>021.337.09.36</p>	<p>021.337.11.91</p>
<p>Moxifloxacină Kabi 400 mg/250ml soluție perfuzabilă Levofloxacină Kabi 5 mg/ml soluție perfuzabilă</p>	<p>S.C. FRESENIUS KABI ROMÂNIA S.R.L.</p>	<p>farmacovigilanta@fresenius-kabi.com</p>	<p>+40 21 327 70 60</p>	<p>+40 21 323 16 23</p>
<p>CUMINOL 250 mg comprimate filmate CUMINOL 500 comprimate filmate</p>	<p>Gedeon Richter România S.A.</p>	<p>pharmacovigilance@gedeon-richter.ro</p>	<p>0040-265-257 011</p>	<p>0040-265-257 011</p>

Anexa 1 - Date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate

Cipro Inf 2mg/ml soluție perfuzabilă	INFOMED FLUIDS SRL	nicolea.maticuc@infomedfluids.ro	(+40) 21.345.02.22 (+40). 722530111	(+40) 21.345.31.85
Ciprinol 250 mg comprimate filmate Cipranol 500 mg comprimate filmate Ciprinol 750 mg comprimate filmate Ciprinol 100 mg/10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Levalox 250 mg comprimate filmate Levalox 500 mg comprimate filmate Levalox 5 mg/ml soluție perfuzabilă Moflaxa 400 mg comprimate filmate Moflaxa 400 mg/250 mg soluție perfuzabilă Nolicin 400 mg comprimate filmate	S.C. KRKA România S.R.L.	razvan.butte@krka.biz pharmacovigilance.ro@krka.biz	+4021 310 66 05 +4021 310 66 06	+4031 100 07 03
Norfloxacin LPH 400 mg	Latormed Pharma S.A.	nadia.butaru@alvogen.com; pharmacovigilance@alvogen.com	+40 21 354 09 85	+40 21 354 09 85
Norfloxacin Laropharm	Laropharm	farmacovigilenta@laropharm.ro	+40 754353544	40 213 09 32 06

Anexa 1 - Date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate

400 mg comprimate filmate Ofloxacină Laropharm 200 mg comprimate filmate	S.C. ROMPHARM COMPANY S.R.L.	pharmacovigilance@rompharm.ro	+ 40 749 144 434 (24/7)	+40 21 350 46 41
Moxifloxacină Rompharm 400mg/250ml soluție perfuzabilă				
Cenomar 5 mg/ml soluție perfuzabilă	STADA Hemofarm SRL	antioaneta.mazalu@hemofarm.com	+40 21 316 06 37; +40 21 316 06 39; +40 21 316 06 40 +40 744 560 328	+40 21 316 06 38
Cifan 250mg comprimate filmate Cifan 500mg comprimate filmate Zanocin 200 mg comprimate filmate Tavanic 250 mg comprimate filmate Tavanic 500 mg comprimate filmate Tavanic I.V. 250 mg soluție perfuzabilă Tavanic I.V. 500 mg soluție perfuzabilă	Terapia SA a SUN PHARMA company	romania.office@sunpharma.com	+40-264-501.502	+40-264-415.097
Oflloxin 200 mg comprimate filmate	ZENTIVA k.s. Czech Republic	PV-Romania@zentiva.com	021.304.7597	021.345.4004
Ciprofloxacina ZENTIVA 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	ZENTIVA S.A.	PV-Romania@zentiva.com	021.304.7597	021.345.4004

**Annexa 2 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Pondere pe Piață**  
 Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

Deținătorul autorizației de pondere pe piață	Reprezentanța locală	Denumire produs, concentrație și formă farmaceutică	DCI	Calea de administrare	Semnătura
AC HELCOR SRL, Romania	SC AC HELCOR SRL Str. Dr. Victor Babes nr. 50, 430092, Baia Mare Telefon: 0362-401206 Fax: 0362-4012017 e-mail: office@achelcor.ro	CIPROLEN® 250 mg, comprimate filmate CIPROLEN® 500 mg, comprimate filmate	Ciprofloxacinum	Orală	
AC HELCOR Pharma SRL, Romania	SC AC HELCOR SRL Str. Dr. Victor Babes nr. 50, 430092, Baia Mare Telefon: 0362-401206 Fax: 0362-4012017 e-mail: office@achelcor.ro	NORFLOXACIN HELCOR 400 mg comprimate filmate	Norfloxacinum	Orală	
ACTAVIS GROUP PTC EHF – ISLANDA	Teva Pharmaceuticals SRL Calea 13 Septembrie nr 90, etaj 9, sector 5, Bucuresti, Romania Telefon: 021 230 65 24 Fax: 021 230 65 23 e-mail: safety.romania@teva-romania.ro	LEVOFLOXACINA ACTAVIS 250 mg comprimate filmate LEVOFLOXACINA ACTAVIS 500 mg comprimate filmate	Levofloxacinum	orală	
		LEVOFLOXACINA ACTAVIS 5 mg/ml solutie perfuzabila		intravenoasă	
		MOFIL 400 mg comprimate filmate	Moxifloxacinum	orală	
		CIPRO QUIN 500 mg comprimate filmate	Ciprofloxacinum	Orală	
Antibiotice SA, Romania	Antibiotice SA, România Str. Valca Lupului nr. 1, 707410, Iași Tel.: +40 232 209 000; +40 372 065 000 Fax.: +40 232 209 633 e-mail: office@antibiotice.ro e-mail: <a href="mailto:sigmedumane@antibiotice.ro">sigmedumane@antibiotice.ro</a> ( <a href="mailto:faimacovici@antibiotice.ro">faimacovici@antibiotice.ro</a> )	Norfloxacina Atb 400 mg comprimate filmate	Norfloxacinum	Orală	



**Annexa 2- Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață**  
 Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

Aurobindo Pharma România S.R.L.	Aurobindo Pharma România S.R.L. Sos. București- Ploiești nr.42-44, etajul 2, Clădirea B, Aripa B2, Complex Băneasa Business & Technology Park S.A sector 1, București, România Farm. Gabriel Georgescu Tel. 0748195240 <u>Gabriel.georgescu@aurobindo.com</u> <u>pharmacovigilance.romania@aurobindo.com</u>	Ciprofloxacină Aurobindo 250 mg comprimate filmate Ciprofloxacină Aurobindo 500 mg comprimate filmate Ciprofloxacină Aurobindo 750 mg comprimate filmate Moxifloxacină Aurobindo 400 mg comprimate filmate	Ciprofloxacinum	orală	
S.C. BAYER S.R.L.	S.C. BAYER S.R.L. România Adresă: Șoseaua Pipera, nr. 42, Sector 2, 020112 București, România Tel: +40 21 528 59 09 Mob: +40 723 505 648 (24/7) Fax: +40 21 528 59 38 E-mail: <u>pharmacovigilance_romania@bayer.com</u>	Avelox 400 mg comprimate filmate  Avelox 400 mg/250 ml soluție perfuzabilă	Moxifloxacinum	orală  intravenoasă	
Dr. Reddy's Laboratories România SRL	Dr. Reddy's Laboratories România SRL Str. Nicolae Caramfil nr. 71-73, Etaj 5, Spațiul 10, Sector 1 București, România, 014142 <u>office@drreddys.ro</u>	Fleraday 500 mg comprimate filmate	Levofloxacinum	orală	
E.I.P.I.CO MED SRL	E.I.P.I.CO MED S.R.L. B-dul Unirii nr.6, Bl. 8C sc.1, etj.3, ap 9, Sector 4, București, România E-mail : <u>eipico@eipico.ro</u>	Ciprocin 500 mg Ciprocin 250 mg	Ciprofloxacinum	orală	

**Anexa 2 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață**  
 Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

<p>S.C. FRESENIUS KABI ROMÂNIA S.R.L.</p>	<p>S.C. FRESENIUS KABI ROMÂNIA S.R.L.                  Adresă: Strada Fânarului nr. 2A, 500464- Brașov, România                  Tel.: + 40 21 327 70 60                  Mobil: +40 722 315 390 (24/7)                  Fax: + 40 21 323 16 23                  e-mail: <a href="mailto:farmacovigilenta@fresenius-kabi.ro">farmacovigilenta@fresenius-kabi.ro</a></p>	<p>Moxifloxacin Kabi 400 mg/250ml soluție perfuzabilă</p>	<p>Moxifloxacinum</p>	<p>intravenoasă</p>	
<p>Gedeon Richter România S.A.</p>	<p>Gedeon Richter România S.A.                  540306, str. Cuză Vodă nr. 99-105, Târgu Mureș, România                  Biroul de farmacovigilență                  Tel: 0040-265-257 011                  Fax: 0040-265-257 011                  e-mail: <a href="mailto:pharmacovigilanta@gedeon-richter.ro">pharmacovigilanta@gedeon-richter.ro</a></p>	<p>CUMINOL 250 mg comprimate filmate                  CUMINOL 500 comprimate filmate</p>	<p>Ciprofloxacinum</p>	<p>orală</p>	
<p>Infomed Fluids SRL</p>	<p>INFORMED FLUIDS SRL                  B-DUL THEODOR PALLADY nr.50, sector 3, 032266, București                  Tel:(+40) 21.345.02.22                  Mob:(+40). 722530111                  Fax:(+40)21.345.31.85                  E-mail: <a href="mailto:nicoleta.malicic@infomedfluids.ro">nicoleta.malicic@infomedfluids.ro</a></p>	<p>Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă</p>	<p>Ciprofloxacinum</p>	<p>intravenoasă</p>	
<p>S.C. KRKA România S.R.L</p>	<p>S.C. KRKA România S.R.L,                  Splaiul Independenței Nr. 319, etaj 10, Sector 6, București                  Persoana de contact și semnatarul CDDPS:                  Dr. Răzvan Bută                  Telefon: +40.21.310.66.05                  +40.21.310.66.06                  Fax: +40.31.1000.703</p>	<p>Ciprinol 250 mg comprimate filmate                  Ciprinol 500 mg comprimate filmate                  Ciprinol 750 mg comprimate filmate</p>	<p>Ciprofloxacinum</p>	<p>orală</p>	
		<p>Ciprinol 100 mg/10 ml</p>		<p>intravenoasă</p>	

**Anexa 2-Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață**  
 Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

	E-mail: <a href="mailto:razvan.butke@kika.biz">razvan.butke@kika.biz</a>	concentrat pentru solutie perfuzabila			
		Levalox 250 mg comprimate filmate	Levofloxacinum	orală	
		Levalox 500 mg comprimate filmate			
		Levalox 5 mg/ml solutie perfuzabila		intravenoasă	
		Moflaxa 400 mg comprimate filmate	Moxifloxacinum	orală	
		Moflaxa 400 mg/250 mg solutie perfuzabila		intravenoasă	
		Nolicin 400 mg comprimate filmate	Norfloxacinum	orală	
		Nortioxacin EP 400 mg	Norfloxacinum	orală	
Labormed	Labormed Pharma S.A. Adresa punct de lucru Farmacovigilanta: Bulevardul Theodor Pallady 47B, Sector 3, 032258 Bucuresti, Romania Tel: +40 21 354 09 85 Mob: +40 21 354 09 85 Fax: +40 21 354 09 85 E-mail: <a href="mailto:nadia.butnaru@alvogen.com">nadia.butnaru@alvogen.com</a> ; <a href="mailto:pharmacovigilance@alvogen.com">pharmacovigilance@alvogen.com</a>				
Laropharm	S.C Laropharm S.R.L. Adresă: Șoseaua Alexandriei, nr. 145A, Bragadiru, 077025, Ilfov, România Tel: +40 213 69 32 02 Mob: +40 754 353 544 E-mail: <a href="mailto:farmacovigilanta@laropharm.ro">farmacovigilanta@laropharm.ro</a>	Norfloxacin Laropharm 400 mg comprimate filmate	Norfloxacinum	orală	
		Ofloxacină Laropharm 200 mg comprimate filmate	Ofloxacinum		
		Pefloxacin Laropharm 400 mg comprimate filmate	Pefloxacinum		
S.C. ROMPHARM COMPANY S.R.L.	S.C. ROMPHARM COMPANY S.R.L. Adresă: Strada Eroilor 1A, 075100, Otopeni, Ilfov, Romania Tel: +40 21 350 46 40 Fax: +40 21 350 46 41 Mob: +40 749 144 434 (24/7)	Moxifloxacin Rompharm 400mg/250ml solutie perfuzabila	Moxifloxacinum	Intravenoasă	

**Anexa 2 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Pondere pe Piață**  
 Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

	E-mail: <a href="mailto:pharmacovigilance@rompharm.ro">pharmacovigilance@rompharm.ro</a>				
<b>STADA Hemofarm SRL</b>	<b>STADA Hemofarm SRL</b> București, Spl. Independenței nr.1 Bl. 16, sc.2, et.2, ap.38 Tel. +40 21 316 06 37; 316 06 39; 316 06 40 Fax: +40 21 316 06 38 Mobil. +40 744 560 328 E-mail: <a href="mailto:antiana@mazal.ro">antiana@mazal.ro</a> <a href="mailto:antiana@mazal.ro">antiana@mazal.ro</a>	Cenomar 5 mg/ml soluție perfuzabilă	Levofloxacinum	intravenoasă	
Terapia SA a SUN PHARMA company	Terapia SA a SUN PHARMA company Str Fabricii nr 124 Cluj-Napoca, 400632, România Telefon: +40-264-501.502 Fax: +40-264-415.097 E-mail: <a href="mailto:romania.office@sunpharma.com">romania.office@sunpharma.com</a>	CIFRAN comprimate filmate 250mg CIFRAN comprimate filmate 500mg	Ciprofloxacinum	orală	
		ZANOCIN 200 mg comprimate filmate	Ofloxacinum	orală	
		TAVANIC 250 mg comprimate filmate TAVANIC 500 mg comprimate filmate	Levofloxacinum	orală	
		TAVANIC i.v. 250 mg soluție perfuzabilă TAVANIC i.v. 500 mg soluție perfuzabilă		intravenoasă	
ZENTIVA k.s. Czech Republic ZENTIVA S.A.	Zentiva SA Romania Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 e-mail: <a href="mailto:zentivARO@zentiva.com">zentivARO@zentiva.com</a> <a href="mailto:ileana.nicola@zentiva.com">ileana.nicola@zentiva.com</a>	OFLOXIN 200 mg comprimate filmate CIPROFLOXACINĂ ZENTIVA 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Ofloxacinum Ciprofloxacinum	orală intravenoasă	