

02 Oktober 2020

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG
Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

Fluorochinolon-antibiotica voor systemisch gebruik en inhalatie – risico van hartklepregurgitatie of -insufficiëntie

Werkzame stoffen beschikbaar op de Belgische markt: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) willen de farmaceutische firma's Aurobindo Pharma BV, Bayer nv/sa, EG NV/SA, Fresenius Kabi nv/sa, Mylan BVBA/SPRL, Sandoz nv/sa, Sanofi Belgium en Teva Pharma Belgium nv/sa u informeren over het risico van hartklepregurgitatie of -insufficiëntie in verband met fluorochinolonen voor systemisch gebruik en inhalatie.

Samenvatting

- Fluorochinolon-antibiotica voor systemisch gebruik en inhalatie kunnen het risico op hartklepregurgitatie of -insufficiëntie verhogen .
- Aandoeningen die vatbaar zijn voor regurgitatie of insufficiëntie van de hartklep zijn onder meer aangeboren of reeds bestaande hartklepaandoeningen, bindweefselaandoeningen (bijvoorbeeld het Marfan-syndroom of het Ehlers-Danlos-syndroom), het syndroom van Turner, de ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis en infectieuze endocarditis.
- Bij patiënten met een risico op hartklepregurgitatie of -insufficiëntie mogen systemische en geïnhalerde fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de baten-risicoverhouding en na overweging van andere therapeutische opties.
- Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen in geval van acute dyspneu, het nieuw optreden van hartkloppingen of ontwikkeling van oedeem in de buik of onderste ledematen.

Algemene informatie over het veiligheidsprobleem

Fluorochinolonen zijn antibiotica die in de Europese Unie zijn vergund voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties, waaronder levensbedreigende. Omdat ze ernstige en langdurige bijwerkingen kunnen hebben, is hun gebruik over het algemeen beperkt tot infecties waarbij het ongepast wordt geacht om andere antibiotica te gebruiken die algemeen worden aanbevolen voor deze infecties (risico dat het onderwerp was van [een Direct Healthcare Professional Communication in maart/april 2019](#)). Fluorochinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige beoordeling van de waarschijnlijke baten en risico's, waaronder die van aorta-aneurysma en -dissectie (risico dat het onderwerp was [van een Direct Healthcare Professional Communication in september/oktober 2018](#)).

02 Oktober 2020

Een recente epidemiologische studie [1] meldde een ongeveer tweevoudige toename van het risico op mitralis- en aortaregurgitatie bij patiënten die systemische fluorochinolonen gebruikten, vergeleken met patiënten die andere antibiotica (amoxicilline of azithromycine) gebruikten.

Er werden verschillende medisch bevestigde gevallen van regurgitatie of insufficiëntie van de hartklep gemeld bij patiënten die fluorochinolonen kregen, met een waarschijnlijk of mogelijk oorzakelijk verband. Deze gegevens geven aan dat fluorochinolonen regurgitatie of insufficiëntie van de hartklep kunnen veroorzaken.

Bovendien meldde een laboratoriumstudie [2] dat blootstelling aan ciprofloxacin leidde tot afbraak van collageen in myofibroblastencellen van de aorta die werden gedoneerd door patiënten met aortopathie, waaronder aortaregurgitatie. Deze bevinding geeft inzicht in hoe fluorochinolone-geassocieerde afbraak van bindweefsel kan worden geassocieerd met hartklepregurgitatie of -insufficiëntie. Afbraak van collageen is ook vooropgesteld als oorzaak voor aandoeningen van pezen en de aorta die met fluorochinolonen in verband gebracht zijn.

Factoren die het risico op regurgitatie of insufficiëntie van de hartklep verhogen, zijn onder meer een aangeboren of reeds bestaande hartklepaandoening, bindweefselaandoeningen (bijvoorbeeld het Marfan-syndroom of het Ehlers-Danlos-syndroom), het syndroom van Turner, de ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis en infectieuze endocarditis.

Bij patiënten met een risico op hartklepregurgitatie of -insufficiëntie mogen systemische en geïnhaleerde fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de baten-risicoverhouding en na overweging van andere therapeutische behandelingsopties.

Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen in geval van acute dyspneu, het nieuw optreden van hartkloppingen of ontwikkeling van oedeem in de buik of onderste ledematen.

Referenties:

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

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

Vraag voor bijkomende informatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst, kunt u contact opnemen met de desbetreffende lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, [zie bijlage 1 voor contactgegevens](#).

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van geneesmiddelen die fluorochinolonen bevatten, worden aangepast met deze nieuwe informatie.

02 Oktober 2020

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Bijsluiters en SKP's (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Melding van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van fluorochinolon-antibiotica te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG.

Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van fluorochinolon-antibiotica kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van de betrokken vergunninghouders voor het op de markt brengen (zie bijlage 1).

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

In naam van de betrokken houders van de vergunningen voor het in de handel brengen,



Dr. Hans Vandenberghe
Medical Director Belgium & Luxembourg, Bayer SA-NV

Bijlage 1: Lijst vergunningshouders, betrokken producten en contactgegevens

Firma	Product(en)	Contact Farmacovigilantie	Contact Medische informatie
Aurobindo Pharma BV Baarnsche Dijk 1 NL-3741 LN Baarn Tel: +31 (0)35 542 99 33	Ciprofloxacin AB 250 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin AB 500 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin AB 750 mg Film Coated Tablet Moxifloxacin AB 400 mg Film Coated Tablet Levofloxacin AB 5 mg/ml solution for infusion Avelox 400 mg Film Coated Tablet Avelox 400 mg/250 ml Solution for infusion Ciproxine 200 mg/100 ml Solution for infusion Ciproxine 50 mg/ml Granules and solvent for oral suspension Ciproxine 500 mg Film Coated Tablet	RABelgium@aurobindo.com drugsafety.belux@bayer.com	RABelgium@aurobindo.com Medinfo belux@bayer.com
Bayer SA-NV J.E.Mommaertslaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Tel: +32 2 535 65 62	Ciprofloxacin EG 250 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin EG 500 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin EG 750 mg Film Coated Tablet Levofloxacin EG 500 mg Film Coated Tablet Moxifloxacin EG 400 mg Film Coated Tablet Norfloxacin EG 400 mg Film Coated Tablet Ofloxacin EG 200 mg Film Coated Tablet Ofloxacin EG 400 mg Film Coated Tablet	PhVig@eg.be	medical.information@eg.be
EG (Eurogenerics) NV/SA Heizel Esplanade Heysel b 22 B-1020 Brussel Tel: +32 2 479 78 78 Fax: + 32 2 479 45 45	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 200 mg/100 ml Solution for infusion Ciprofloxacin Fresenius Kabi 400 mg/200 ml Solution for infusion Levofloxacin Fresenius Kabi 5 mg/ml Solution for infusion Moxifloxacin Fresenius Kabi 400 mg/250 ml Solution for infusion	bene.vig@fresenius-kabi.com	Bene.vig@fresenius-kabi.com
Fresenius Kabi NV/SA Brandekensweg 9 B-2627 Schelle Tel: +32 3 880 73 00	Ciprofloxacin Mylan 200 mg/100 ml Solution for infusion Ciprofloxacin Mylan 250 mg Film Coated Tablet	phv.belgium@mylan.be	info@mylan.be
Mylan BVBA/SPRL Terhulpesteenweg 6A B-1560 Hoeillaart			

<p>Tel: +32 02 658 61 00</p>	<p>Ciprofloxacin Mylan 400 mg/200 ml Solution for infusion Ciprofloxacin Mylan 500 mg Film Coated Tablet Levofloxacin Mylan 250 mg Film Coated Tablet Levofloxacin Mylan 500 mg Film Coated Tablet Levofloxacin Mylan 500 mg/100 ml Solution for infusion Moxifloxacin Mylan 400 mg Film Coated Tablet Ofloxacin Mylan 400 mg Film Coated Tablet</p>		
<p>Sandoz nv/sa Telecom Gardens Medialaan 10 B-1800 Vilvoorde Tel: 0800 94 368</p>	<p>Ciprofloxacin Sandoz 250 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin Sandoz 500 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin Sandoz 750 mg Film Coated Tablet Levofloxacin Sandoz 250 mg Film Coated Tablet Levofloxacin Sandoz 500 mg Film Coated Tablet Moxifloxacin Sandoz 400 mg Film Coated Tablet</p>	<p>drug.safety_belgium@novartis.com</p>	<p>medinfo.belgium@sandoz.com</p>
<p>Sanofi Belgium Leonardo Da Vinciiaan 19 B-1831 Diegem Tel: + 32 2 710 54 00</p>	<p>Tarivid 200 mg Film Coated Tablet Tavanic 5 mg/ml Solution for infusion Tavanic 500 mg Film Coated Tablet</p>	<p>pharmacovigilance.belgium@sanofi.com</p>	<p>info.belgium@sanofi.com</p>
<p>Teva Pharma Belgium N.V./S.A. Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk Tel: +32 3 820 73 73</p>	<p>Ciprofloxacin Teva 250 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin Teva 500 mg Film Coated Tablet Ciprofloxacin Teva 750 mg Film Coated Tablet Levofloxacin Teva 250 mg Film Coated Tablet Levofloxacin Teva 500 mg Film Coated Tablet Moxifloxacin Teva 400 mg Film Coated Tablet</p>	<p>Safety.belgium@tevabelgium.be</p>	<p>medinfo@arega.com</p>