

Datum: 05.06.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43(0)505 55 –36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120604-24355-A-PHV
Ihr Zeichen:

**Betreff: Fluorochinolone und Risiko für Verlängerung des QT-Intervalls –
Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen (Update der
Aussendung vom Februar 2011)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf Daten aus Spontanberichten kam die CHMP Pharmacovigilance Working Party in der Sitzung vom April 2012 zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die Fach- und Gebrauchsinformation aller Fluorichinolone (Gemifloxacin, Moxifloxacin, Sparfloxacin, Grepafloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Pefloxacin, Prulifloxacin, Rufloxacin, Lomefloxacin) aufzunehmen.

1. Fachinformation

Gemifloxacin, Moxifloxacin, [Sparfloxacin, Grepafloxacin, Gatifloxacin]*

4.3. Gegenanzeigen

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch am Menschen wurden nach der Verabreichung von <Produkt> Veränderungen in der kardialen Elektrophysiologie in Form von QT-Verlängerung beobachtet. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist daher die Verwendung von <Produkt> bei Patienten kontraindiziert, die folgende Merkmale aufweisen:

- eine angeborene oder bekannte erworbene QT-Verlängerung
- Elektrolytstörungen, besonders nicht behandelte Hypokaliämie
- Klinisch relevante Bradykardie
- Klinisch relevante Herzinsuffizienz mit reduzierter links-ventrikulärer Ejektionsfraktion
- symptomatische Arrhythmie in der Anamnese

<Produkt> dürfen nicht gemeinsam mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, die das QT-Intervall verlängern (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für orale Darreichungsformen

Verlängerung des QTc-Intervalls und mögliche Krankheitsbilder in Zusammenhang mit QTc-Verlängerung

Es wurde gezeigt, dass <Produkt> das QTc-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) einiger Patienten verlängert. Bei der Analyse der EKGs aus einer klinischen Studie betrug die QTc-Verlängerung mit <Produkt> <xy>msec ± <xz>msec, <xx> verglichen mit der Basislinie. Da Frauen im Vergleich zu Männern zu einer längeren QTc-Basislinie neigen, könnten sie empfindlicher auf eine Medikation mit QTc-verlängernden Effekten reagieren. Auch ältere Patienten können anfälliger für arzneimittelinduzierte Effekte auf das QT-Intervall sein. Arzneimittel, die eine Verringerung der Kalium-Spiegel verursachen können, sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die <Produkt> erhalten.

<Produkt> ist bei Patienten mit bestehenden proarrhythmischen Konditionen (insbesondere Frauen und ältere Patienten) wie z.B. akute Myokardischämie oder QT-Verlängerung mit Vorsicht anzuwenden, da dies zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (inkl. Torsade de Pointes) und Herzstillstand (siehe auch Abschnitt 4.3) führen kann. Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann sich mit der Erhöhung der Konzentration des Arzneimittels vergrößern. Daher darf die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden.

Der Nutzen der Behandlung mit <Produkt>, besonders für Infektionen mit geringem Schweregrad, ist gegen die Informationen aus dem Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ abzuwägen. Wenn Anzeichen von Herzrhythmusstörungen während der Behandlung mit <Produkt> auftreten, ist die Behandlung abzubrechen und ein EKG durchzuführen.

Für i.v. Darreichungsformen von Moxifloxacin

Verlängerung des QTc-Intervalls und mögliche Krankheitsbilder in Zusammenhang mit QTc-Verlängerung

Es wurde gezeigt, dass Moxifloxacin das QTc-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) einiger Patienten verlängert. Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann sich mit der Erhöhung der Plasmakonzentration bei rascher intravenöser Infusion des Arzneimittels vergrößern. Daher darf die Dauer einer Infusion nicht geringer als die empfohlenen 60 Minuten sein, sowie die intravenöse Dosis von 400mg einmal täglich nicht überschritten werden. Für weitere Details siehe unten sowie Abschnitt 4.3 und 4.5.

Die Behandlung mit Moxifloxacin ist abzubrechen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die mit einer Arrhythmie in Zusammenhang stehen könnten, mit oder ohne Befunde aus dem EKG.

Moxifloxacin ist bei Patienten mit Prädisposition für Arrhythmien (z.B. akute Myokardischämie) mit Vorsicht anzuwenden, da sie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien (inkl. Torsade de Pointes) und Herzstillstand aufweisen können. **Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5.**

Moxifloxacin ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Arzneimittel erhalten, die den Kaliumspiegel senken können. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Moxifloxacin ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Arzneimittel erhalten, die zu einer klinisch bedeutsamen Bradykardie führen können. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Frauen und ältere Patienten können empfindlicher auf die Auswirkungen einer QTc-verlängernden Medikation wie Moxifloxacin reagieren. Daher ist bei diesen Patientengruppen erhöhte Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Ein additiver Effekt auf das QT-Intervall zwischen <Produkt> und anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern können, kann nicht ausgeschlossen werden. Dies kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, inklusive Torsade de Pointes, führen. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von <Produkt> mit einem der folgenden Arzneimittel kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Anti-Arrhythmika Klasse IA (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Anti-Arrhythmika Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Antipsychotika (z.B. Phenothiazin, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- Trizyklische Antidepressiva
- Bestimmte Antiinfektiva (Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Antimalariamittel – besonders Halofantrin)
- Bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- Andere (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, Diphemanil)

4.8 Nebenwirkungen

Für orale Darreichungsformen

Herz- und Gefäßerkrankungen:

<Häufigkeit je nach Ergebnissen der klinischen Studien für das Produkt>: QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

<Häufigkeit je nach Ergebnissen der klinischen Studien für das Produkt>: QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)

<Häufigkeit je nach Ergebnissen der klinischen Studien für das Produkt>: ventrikuläre Tachyarrhythmien, Synkope (d.h. akuter, kurzfristiger Verlust des Bewusstseins)

<Häufigkeit je nach Ergebnissen der klinischen Studien für das Produkt>: nicht näher bestimmte Arrhythmien, Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.4), Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)

Für i.v. Darreichungsformen von Moxifloxacin

Die folgenden Nebenwirkungen haben eine größere Häufigkeit in der Gruppe der Patienten, die eine i.v. Therapie bekommen, mit oder ohne darauf folgende orale Therapie:

Gelegentlich: ventrikuläre Tachyarrhythmien

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung zu beginnen. Eine Überwachung mittels EKG ist aufgrund der Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls durchzuführen.

Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, [Ciprofloxacin]*

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Fluorochinolonen, inklusive <Produkt>, bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls, wie z.B.:

- Angeborenes Long QT-Syndrom
- Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind (z.B. Klasse IA und III-Antiarrhythmika, Trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- Unbehandeltes Elektrolyt-Ungleichgewicht (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesämie)
- Herzkrankheiten (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

~~–Ältere Menschen~~

Ältere Patienten und Frauen können empfindlicher auf Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern reagieren. Deshalb ist bei der Anwendung von Fluorochinolonen, einschließlich <X>, bei diesen Personengruppen Vorsicht angebracht.

(siehe Abschnitte 4.2 ältere Menschen, 4.5, 4.8 und 4.9)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekannt für eine Verlängerung des QT-Intervalls sind (z.B. Klasse IA und III-Antiarrhythmika, Trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika), ist <Produkt>, wie andere Fluorochinolone, mit Vorsicht anzuwenden. (siehe Abschnitt 4.4)

4.8 Nebenwirkungen

Herzerkrankungen:

nicht bekannt: Ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de Pointes (hauptsächlich berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung zu beginnen. Eine Überwachung mittels EKG ist aufgrund der Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls durchzuführen.

Enoxacin, Pefloxacin, Prulifloxacin, Rufloxacin, [Lomefloxacin]*

Herzerkrankungen

Einige andere Substanzen aus der Klasse der Fluorochinolone wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht.

4.8 Nebenwirkungen

Sind mit der entsprechenden Häufigkeit hier anzugeben, wenn Fälle berichtet werden

2. Gebrauchsinformation

Gemifloxacin, Moxifloxacin, [Sparfloxacin, Grepafloxacin, Gatifloxacin]*

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

<Produkt> darf nicht eingenommen werden,

...

- wenn Sie an einer angeborenen Störung des Herzrhythmus leiden oder wenn schon jemals eine solche bei Ihnen aufgetreten ist (sichtbar in einem EKG, einer elektrischen Aufnahme des Herzens), wenn Sie an einer Störung des Salzhaushaltes im Blut leiden (vor allem niedrige Spiegel von Kalium oder Magnesium im Blut), wenn Sie einen sehr langsamen Herzrhythmus (genannt „Bradykardie“), ein schwaches Herz („Herzinsuffizienz“) oder Störungen des Herzrhythmus in der Vergangenheit gehabt haben, oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die eine Veränderung des EKG bewirken (siehe Abschnitt „Bei Einnahme/Anwendung“ von <Produkt> mit anderen Arzneimitteln“).

Dies kommt daher, dass <Produkt> Veränderungen im EKG in Form einer Verlängerung des QT-Intervalls auslösen kann, d.h. eine Verzögerung der Leitung von elektrischen Signalen im Herzen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

...

Vor der Behandlung mit <Produkt>

...

<Produkt> kann **das EKG Ihres Herzens verändern**, besonders wenn Sie weiblich oder älter sind. Wenn Sie derzeit ein Arzneimittel einnehmen, das Ihre Blut-Kalium-Werte verringert, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Produkt> einnehmen.

Bei der Behandlung mit <Produkt>

- ...
- wenn Sie Herzklopfen oder unregelmäßigen Herzschlag während der Einnahme bekommen, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Er/sie kann ein EKG durchführen, um Ihren Herzrhythmus zu messen.
 - Das Risiko von Herzproblemen kann sich bei Erhöhung der Dosis vergrößern. Daher soll nur die empfohlene Dosis eingenommen werden. *(bei oralen Formulierungen)*
 - Das Risiko von Herzproblemen kann sich bei Erhöhung der Dosis und der Geschwindigkeit der Infusion in die Vene vergrößern *(bei intravenösen Formulierungen)*

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

...

Achten Sie bitte auf folgendes bei der <Einnahme> <Anwendung> von <Produkt>:

...

- Wenn Sie <Produkt> und andere Medikamente einnehmen, die sich auf Ihr Herz auswirken, ist das Risiko für eine Veränderung des Herzrhythmus erhöht. Daher dürfen Sie <Produkt> nicht gemeinsam mit den folgenden Arzneimitteln einnehmen:

Arzneimittel, die zur Gruppe der Anti-Arrhythmika gehören (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Antipsychotika (z.B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid), Trizyklische Antidepressiva, manche antimikrobiellen Arzneimittel (z.B. Sparfloxacin, intravenöses Erythromycin, Pentamidin, Antimalaria-Mittel – besonders Halofantrin), manche Antihistaminika (z.B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin) und andere Arzneimittel (z.B. Cisaprid, intravenöses Vincamin, Bepridil und Diphemanil).

- Sie müssen Ihrem Arzt berichten, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut verringern können oder eine Verlangsamung des Herzschlags bewirken können, da diese Arzneimittel auch das Risiko einer schweren Herzrhythmusstörung während der Einnahme von <Produkt> erhöhen können.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

...

Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?“)

<Häufigkeit entsprechend den Ergebnissen von klinischen Studien mit dem Produkt>

Veränderung des Herzrhythmus (EKG) bei Patienten mit niedrigem Kalium-Spiegel

Veränderung des Herzrhythmus (EKG), Herzklopfen, unregelmäßiger und schneller Herzschlag, schwere Anomalien des Herzrhythmus, Angina pectoris

Abnormal schneller Herzrhythmus, Ohnmacht
Abnormaler Herzrhythmus, lebensbedrohlich unregelmäßiger Herzschlag, Aussetzen des Herzschlags

Für intravenöse Formulierungen von Moxifloxacin

Die folgenden Symptome wurden bei Patienten mit intravenöser Behandlung häufiger beobachtet:

<Häufigkeit entsprechend den Ergebnissen von klinischen Studien mit dem Produkt>

Abnormal schneller Herzrhythmus

Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, [Ciprofloxacin]*

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

...

Vor der Behandlung mit <Produkt>

...

Herzprobleme

Bei der Einnahme dieser Art von Arzneimittel ist Vorsicht geboten, wenn Sie an einer angeborenen Verlängerung des QT-Intervalls leiden (sichtbar in einem EKG, einer elektrischen Aufnahme des Herzens) oder wenn es in Ihrer Familie derartige Fälle gibt, wenn Sie an einer Störung des Salzhaushaltes im Blut leiden (vor allem niedrige Spiegel von Kalium oder Magnesium im Blut), wenn Sie einen sehr langsamen Herzrhythmus (genannt „Bradykardie“), ein schwaches Herz („Herzinsuffizienz“) oder einen Herzinfarkt („Myokardinfarkt“) erlitten haben. Auch wenn Sie weiblich oder älter sind, oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die eine Veränderung des EKG bewirken (siehe Abschnitt „Bei Einnahme/Anwendung“ von <Produkt> mit anderen Arzneimitteln“), sollten Sie besonders vorsichtig sein.

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

...

Berichten Sie unbedingt Ihrem Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die den Herzrhythmus verändern können: Arzneimittel, die zur Gruppe der Anti-Arrhythmika gehören (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Trizyklische Antidepressiva, manche antimikrobiellen Arzneimittel (die zur Gruppe der Makrolide gehören), manche Antipsychotika.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

...

Herzprobleme

Nicht bekannt: Abnormal schneller Herzrhythmus, Lebensbedrohlicher unregelmäßiger

Herzrhythmus, Veränderungen des Herzrhythmus (genannt „Verlängerung des QT-Intervalls“, sichtbar im EKG, in der elektrischen Aktivität des Herzens).

Enoxacin, Pefloxacin, Prulifloxacin, Rufloxacin, [Lomefloxacin]*

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vor der Behandlung mit <Produkt>

Herzprobleme

Da Veränderungen des Herzrhythmus (sichtbar in einem EKG, einer elektrischen Aufnahme des Herzens) bei anderen Antibiotika, die zum Typ der Fluorochinolone gehören, berichtet wurden, erzählen Sie bitte Ihrem Arzt, wenn Sie bereits früher an abnormalen Herzrhythmen gelitten haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Mit der entsprechenden Häufigkeit zu ergänzen, wenn Fälle berichtet wurden

*Diese Wirkstoffe sind im Review nicht enthalten es ist jedoch bekannt oder es wird angenommen, dass sie zu dieser Gruppe gehören.