

19. oktober 2018

## **Systemiske og inhalerede fluoroquinoloner: risiko for aortaaneurisme og dissektion**

Kære sundhedspersonale,

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne for fluoroquinoloner vil, efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen, hermed gøre jer opmærksomme på en ny advarsel angående risikoen for aortaaneurisme og dissektion, som er forbundet med fluoroquinoloner til systemisk brug og til inhalation.

### **Resumé**

- **Systemiske og inhalerede fluoroquinoloner kan øge risikoen for aortaaneurisme og dissektion, især hos ældre personer.**
- **Hos patienter med risiko for aortaaneurisme og dissektion bør der kun bruges fluoroquinoloner efter en nøje vurdering af benefit/risk-forholdet, og efter at andre behandlingsmuligheder er blevet overvejet.**
- **Sygdomme, der disponerer for aortaaneurisme og dissektion omfatter aneurisme-sygdomme i familien, eksisterende aortaaneurisme eller aortadissektion, Marfans syndrom, vaskulært Ehlers-Danlos syndrom, Takayasu arteritis, kæmpecelle arteritis, Behçets sygdom, hypertension og aterosklerose.**
- **Patienter skal informeres om risikoen for aortaaneurisme og dissektion samt opfordres til øjeblikkeligt at søge lægehjælp på skadestuen, hvis der opstår pludselige, svære smerter i abdomen, brystet eller ryggen.**

### **Baggrund for denne sikkerhedsinformation**

Fluoroquinoloner er antibiotika, som er godkendt i EU til behandling af flere bakterieinfektioner, herunder livstruende infektioner.

Data fra epidemiologiske og prækliniske studier indikerer, at der er øget risiko for aortaaneurisme og dissektion efter behandling med fluoroquinoloner.

De epidemiologiske studier [1-3] viste ca. en fordobling af risikoen for aortaaneurisme og dissektion hos patienter, der tog systemiske fluoroquinoloner, sammenlignet med patienter, der ikke tog antibiotika eller som tog andre antibiotika (amoxicillin), hvoraf ældre personer havde en større risiko.

Et præklinisk studie [4] viste, at ciprofloxacin øgede risikoen for aortadissektion og ruptur i en musemodel. Dette fund er sandsynligvis en klassevirkning svarende til fluoroquinoloners skadelige virkninger på senevævet, og den derfor øgede risiko for senesygdomme.

Aortaaneurisme og dissektion er sjældne bivirkninger, der forekommer hos ca. 3–30 personer ud af 100.000 personer årligt. Faktorer, der øger risikoen, omfatter aneurisme-sygdomme i familien, eksisterende aortaaneurisme eller aortadissektion, Marfans syndrom, vaskulært Ehlers-Danlos'

syndrom, Takayasu arteritis, kæmpecelle arteritis, Behçets sygdom, hypertension og aterosklerose.

Derfor bør systemiske eller inhalerede fluoroquinoloner kun anvendes efter en nøje vurdering af benefit/risk-forholdet, og efter at andre behandlingsmuligheder er blevet overvejet hos patienter med risiko for aortaaneurisme og dissektion.

Patienter skal informeres om denne risiko og opfordres til øjeblikkeligt at søge lægehjælp, hvis der opstår pludselige smerter i abdomen, brystet eller ryggen.

### Opfordring til indberetning af bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen via [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk), eller ved at kontakte Lægemiddelstyrelsen via mail, almindeligt brev eller telefonisk.

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)  
Tlf.: 44 88 95 95

### Virksomhedens kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål eller behov for yderligere oplysninger, bedes du kontakte indehaverne af markedsføringstilladelserne for fluoroquinoloner:

Indehaverne af markedsføringstilladelserne	Produktnavn/Aktive Substanser	E-mail	Telefon
AbZ Pharma GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Tyskland <a href="http://www.abz.de">www.abz.de</a>	Ciproten (ciprofloxacin)	info@abz.de	
ALIUD Pharma GmbH & Co. KG Gottlieb-Daimler Strasse 19 89150 Laichingen Tyskland <a href="http://www.stada.dk">www.stada.dk</a>	Ciprotabs (ciprofloxacin)	hk@stada.dk	+45 4485 9994
Bayer AB Box 606 Gustav III:s Boulevard 56 169 26 Solna Sverige <a href="http://www.bayer.dk">www.bayer.dk</a>	Avelox (moxifloxacin)	Medinfo.scand@bayer.com	+45 45 23 50 00
Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma Italien	Quinsair (levofloxacin)	Medinfonordic@chiesi.com	+46 8 753 35 20

Repræsentant Chiesi Pharma AB Kungstensgatan 38, 4 tr. 113 59 Stockholm Sverige <a href="http://www.chiesipharma.dk">www.chiesipharma.dk</a>			
Double-E-Pharma Ltd. 7th Floor, Hume House Ballsbridge, Dublin 4 Irland <a href="http://www.double-e-pharma.com">http://www.double-e-pharma.com</a>  Repræsentant Copharma ApS Kanalholmen 14C 2650 Hvidovre <a href="http://www.copharma.dk">www.copharma.dk</a>	Moxifloxacin "Double-E Pharma" (moxifloxacin) Rivoxin (moxifloxacin)	info@copharma.dk	+45 70 70 79 82
Fresenius Kabi AB 75174 Uppsala Sverige <a href="http://www.fresenius-kabi.com/se">www.fresenius-kabi.com/se</a>  Repræsentant Fresenius Kabi Filial af Fresenius Kabi AB, Sverige Islands Brygge 57 2300 København S <a href="http://www.fresenius-kabi.dk">www.fresenius-kabi.dk</a>	Ciprofloxacin "Fresenius Kabi" (ciprofloxacin) Moxifloxacin "Fresenius Kabi" (moxifloxacin)	Liv.Kvaale@fresenius- kabi.com	+45 33 18 16 00
Hexal A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S <a href="http://www.sandoz.dk">www.sandoz.dk</a>	Ciprofloxacin "HEXAL" (ciprofloxacin)	info.danmark@sandoz.com	+45 63951000
Krka Sverige AB Göta Ark 175 118 72 Stockholm Sverige <a href="http://www.krka.biz/se/">www.krka.biz/se/</a>	Ciprofloxacin "Krka" (ciprofloxacin) Moxifloxacin "Krka"	info.SE@krka.biz	+46 8 643 67 66
Mylan AB Postboks 23033 104 35 Stockholm Sverige <a href="http://www.mylan.dk">www.mylan.dk</a>	Ciprinomyl (ciprofloxacin)	info@meda.dk	+45 4452 8888
Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo	Ciprofloxacin "Orion" (ciprofloxacin)	medinfo@orionpharma.com	+46 8 623 64 40

<p>Finland  <a href="http://www.orion.fi">www.orion.fi</a></p> <p><u>Repræsentant</u>  Orion Pharma A/S  Ørestads Boulevard 73  2300 København S  <a href="http://www.orionpharma.dk">www.orionpharma.dk</a></p>	<p>Moxifloxacin "Orion"  (moxifloxacin)</p>		
<p>PharmaCoDane ApS  Marielundvej 46 A  2730 Herlev  <a href="http://www.stada.dk">www.stada.dk</a></p>	<p>Cifin  (ciprofloxacin)</p>	<p>hk@stada.dk</p>	<p>+45 4485 9994</p>
<p>Pharmathen S.A.  6, Dervenakion str.  153 51 Pallini, Attikis  Grækenland  <a href="http://www.pharmathen.com">www.pharmathen.com</a></p>	<p>Ciprofloxacin  "Pharmathen"  (ciprofloxacin)  Moxifloxacin  "Pharmathen"  (moxifloxacin)</p>	<p>pharmacovigilance@pharmathen.com</p>	<p>+30210 6604300 (9)</p>
<p>Sandoz A/S  Edvard Thomsens Vej 14  2300 København S  <a href="http://www.sandoz.dk">www.sandoz.dk</a></p>	<p>Ciprofloxacin "Sandoz"  (ciprofloxacin)</p>	<p>info.danmark@sandoz.com</p>	<p>+45 63951000</p>
<p>Teva B.V.  Swensweg 5  2031 GA Haarlem  Holland</p> <p><u>Repræsentant</u>  Teva Denmark A/S  Vandtårnsvej 83a  2860 Søborg  <a href="http://www.tevapharm.dk">www.tevapharm.dk</a></p>	<p>Ciprofloxacin "Actavis"  (ciprofloxacin)  Ciprofloxacin  Ratiopharm"  (ciprofloxacin)  Ciproscop  (ciprofloxacin)  Levofloxacin "Teva"  (levofloxacin)  Myrciprox  (ciprofloxacin)  Moxiva  (moxifloxacin)</p>	<p>info@tevapharm.dk</p>	<p>+45 44985511</p>
<p>Villerton Invest S.A.  Rue Edward Steichen 14  L-2540 Luxembourg  Luxembourg</p> <p><u>Repræsentant</u>  Mylan Hospital AS  Postboks 194  NO-1371 Asker  Norge  <a href="http://www.mylan.dk">www.mylan.dk</a></p>	<p>Ciprofloxacin "Villerton"  (ciprofloxacin)</p>	<p>mylanhospital@mylan.com</p>	<p>+47 66753300</p>

Med venlig hilsen



Andreas Roos  
Medical Manager  
Bayer AB



Ralf Ackermann  
Medical Director  
Bayer A/S

**Litteratur**

[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]