

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

Lokakuu 2018

Systemiset ja inhaloitavat fluorokinolonit: aortan aneurysman ja dissekaation riski

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Kaikki fluorokinoloneja sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijat, yhdessä Euroopan lääkeviraston ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa, haluavat tiedottaa fluorokinolonien systeemiseen ja inhalaatiokäyttöön liittyvän aortan aneurysmaa ja dissekaatiota koskevan uuden varoituksen lisäämisestä

Yhteenveto

- **Systemisten ja inhaloitavien fluorokinolonien käyttö saattaa suurentaa aortan aneurysman ja dissekaation riskiä etenkin iäkkäillä henkilöillä.**
- **Jos potilaalla on todettu aortan aneurysman ja dissekaation riski, hänelle saa käyttää fluorokinoloneja vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin ja muiden hoitovaihtoehtojen harkitsemisen jälkeen.**
- **Aortan aneurysmalle ja dissekaatiolle altistavia tekijöitä ovat mm. suvussa esiintynyt aneurysmasairaus, olemassa oleva aortan laajentuma tai aortan dissekaatio, Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behçetin tauti, hypertensio ja ateroskleroosi.**
- **Potilaalle on kerrottava aortan aneurysman ja dissekaation riskistä ja häntä on kehotettava hakeutumaan välittömästi hoitoon päivystyspoliklinikalle, jos hänellä ilmenee äkillistä voimakasta vatsa-, rinta- tai selkäkipua.**

Taustatietoja turvallisuutta koskevistä huolenaiheista

Fluorokinolonit ovat antibiootteja, jotka on Euroopan unionissa hyväksytty useiden bakteeri-infektioiden, myös hengenvaarallisten bakteeri-infektioiden, hoitoon.

Epidemiologisista ja ei-kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen mukaan aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonihoidon jälkeen.

Epidemiologisissa tutkimuksissa [1–3] on raportoitu aortan aneurysman ja dissekaation riskin suureneminen noin kaksinkertaiseksi systeemisiä fluorokinoloneja käyttäneillä potilailla verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet mitään antibiootteja tai käyttivät muita antibiootteja (amoksisilliiniä), ja iäkkäillä henkilöillä riski on suurempi.

Prekliinisessä lääketutkimuksessa [4] raportoitiin, että siprofloksasiini suurentaa alttiutta aortan dissekaatiolle ja repeämälle hiirimallissa. Tämä löydös on todennäköisesti luokkavaikutus, vastaavasti kuin fluorokinolonien haitalliset vaikutukset jännekudokselle, joista aiheutuu jänneauriota.

Aortan aneurysma ja dissekaatio ovat harvinaisia tapahtumia: niiden ilmaantuvuus 100 000 henkilövuotta kohti on noin 3–30. Riskiä suurentavia tekijöitä ovat mm. suvussa esiintynyt aneurysmasairaus, olemassa oleva aortan laajentuma tai aortan dissekaatio, Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behçetin tauti, hypertensio ja ateroskleroosi.

Sen tähden, jos potilaalla on todettu aortan aneurysman ja dissekaation riski, systeemisiä tai inhaloitavia fluorokinoloneja saa käyttää vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin ja muiden hoitovaihtoehtojen harkitsemisen jälkeen.

Potilaalle on kerrottava tästä riskistä ja häntä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos hänellä ilmenee äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkkipua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasuhteen jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta Fimeaan:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Yritysten yhteystiedot

- **Sanofi Oy** - Lääketurvayksikkö, Revontulenkujat 1, 02100 Espoo tai pharmacovigilance.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- **Bayer Oy** - medinfo@bayer.fi, puh: 020 785 8222 (arkisin klo 9-15)
- **Orion Oyj** - pharmacovigilance@orionpharma.com, puh. 010 439 8250
- **ratiopharm Oy** - safety.finland@tevaeu.com, puh: 020 180 5900
- **STADA Nordic ApS** - Suomen sivuliike, PL 1310, 00101 Helsinki, stada@stada.fi, puh. 0207 416 888
- **KRKA Finland Oy** - Bertel Jungin aukio 5, 02600, Espoo tai pharmacovigilance.FI@krka.biz, puh: 020 754 5330
- **Sandoz A/S** – info.suomi@sandoz.com, puh. +45 6 395 10 00
- **Mylan Hospital AS**, PB 194, 1371 Asker, puh +46 6 6753300
- **Chiesi Pharma AB**, medinfonordic@chiesi.com, puh. +46 8 753 35 20

Viitteet

- [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. [Verkköjulkaisu, ei vielä painettu].

Meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal

Oktober 2018

Systemiska och inhalede fluorokinoloner: risk för aortaaneurysm och dissektion

Till dig som arbetar inom hälso- och sjukvården:

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea vill samtliga innehavare av godkännande för försäljning av fluorokinoloner informera om tillägg av varning angående aortaaneurysm och dissektion i samband med fluorokinoloner för systemiskt bruk och inhalation.

Sammanfattning

- **Bruk av systemiska och inhalede fluokinoloner kan öka risken för aortaaneurysm och dissektion, särskilt hos äldre.**
- **Hos patienter med risk för aortaaneurysm och dissektion bör fluorokinoloner endast användas efter noggrann nytta/riskvärdering och efter utvärdering av andra terapeutiska alternativ.**
- **Tillstånd som predisponerar för aortaaneurysm och dissektion inkluderar hereditet för aneurysmsjukdom, anamnes på aortaaneurysm eller aortadissektion, Marfans syndrom, vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayusus arterit, jättecellsartrit, Behçets sjukdom, hypertoni och ateroskleros.**
- **Patienterna bör informeras om risken för aortaaneurysm och dissektion och om att omedelbart söka akut läkarvård vid plötslig allvarlig buk-, bröst- eller ryggsmärta.**

Ytterligare information om säkerheten

Fluorokinoloner är antibiotika godkända inom EU för behandling av flertalet bakteriella infektioner, inklusive livshotande bakteriella infektioner.

Data från epidemiologiska och icke-kliniska studier indikerar en ökad risk för aortaaneurysm och dissektion efter behandling med fluorokinoloner.

De epidemiologiska studierna [1-3] rapporterade en cirka tvåfaldigt ökad risk för aortaaneurysm och dissektion hos patienter som fick systemiska fluorokinoloner jämfört med patienter som inte fick något antibiotikum eller annat antibiotikum (amoxicillin). Äldre patienter hade en högre risk.

En experimentell studie [4] rapporterade att ciprofloxacin ökar benägenheten för aortadissektion och aortabristning i en musmodell. Detta resultat är sannolikt en klasseffekt liknande fluorokinoloners skadliga inverkan på senvävnad som orsakar sensjukdomar.

Aortaaneurysm och dissektion är sällsynta biverkningar som förekommer med en årlig incidens om cirka 3-30 per 100 000 personer. Tillstånd som ökar risken inkluderar hereditet för aneurysmsjukdom, anamnes på aortaaneurysm eller aortadissektion, Marfans syndrom, vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayasu arterit, jättecellsarterit, Behçets sjukdom, hypertoni och ateroskleros. Därför bör systemiska och inhalede fluorokinoloner endast användas efter noggrann nytta/riskvärdering och efter utvärdering av andra terapeutiska alternativ hos patienter med risk för aortaaneurysm och dissektion.

Patienterna bör informeras om risken för aortaaneurysm och dissektion och om att omedelbart söka akut läkarvård vid plötslig buk-, bröst- eller ryggsmärta.

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Fimea:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

Kontaktuppgifter till företag

- **Sanofi Oy** - Läkemedelssäkerhetsenheten, Norrskensgränden 1, 02100 Esbo eller pharmacovigilance.finland@sanofi.com, tel: 0201 200 368
- **Bayer Oy** - medinfo@bayer.fi, tel: 020 785 8222 (vardagar kl 9-15)
- **Orion Oyj** - pharmacovigilance@orionpharma.com, tel. 010 439 8250
- **ratiopharm Oy** - safety.finland@tevaeu.com, tel: 020 180 5900
- **STADA Nordic ApS** - Suomen sivuliike, PB 1310, 00101 Helsingfors, stada@stada.fi, tel. 0207 416 888
- **KRKA Finland Oy** - Bertel Jungs plats 5, 02600, Esbo eller pharmacovigilance.FI@krka.biz, tel: 020 754 5330
- **Sandoz A/S** - info.suomi@sandoz.com, tel. +45 6 395 10 00
- **Mylan Hospital AS**, PB 194, 1371 Asker, tel +46 6 6753300
- **Chiesi Pharma AB**, medinfonordic@chiesi.com, tel. +46 8 753 35 20

Litteratur referenser:

[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]