

Direct Healthcare Professional Communication

Systemic and inhaled quinolones and fluoroquinolones: risk of disabling and potentially irreversible serious side effects and restrictions on use

Systemic and inhaled fluoroquinolones: new warning about risk of aortic aneurysm and dissection

Date: August 2020

Systemic Fluoroquinolones: levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, norfloxacin + tinidazole, moxifloxacin

Systemic Quinolone: nalidixic acid; nalidixic acid + phenazopyridine

Dear Healthcare professional,

Sanofi Aventis would like to inform you on 2 major updates impacting the use of its systemic quinolones and/or fluoroquinolones:

- 1. Risk of disabling and potentially irreversible serious side effects and restrictions on use (*applicable to quinolones and fluoroquinolones*)**
- 2. New warning about risk of aortic aneurysm and dissection (*applicable to fluoroquinolones*)**

Summary

Topic 1	Topic 2
<ul style="list-style-type: none">Disabling, and potentially irreversible, serious adverse reactions mainly affecting musculoskeletal and nervous systems have been reported with systemic and inhaled quinolones and fluoroquinolones.Consequently, the benefits and risks of these antibiotics and their indications were reviewed.For Fluoroquinolones, do not prescribe them for:<ul style="list-style-type: none">treating self-limiting infectionspatients who have previously had serious adverse reactions with themmild to moderate infections (such as but not limited to: community acquired pneumonia, cystitis, acute exacerbation of chronic bronchitis) unless other antibiotics commonly recommended for these infections are considered inappropriate.	<ul style="list-style-type: none">Systemic and inhaled fluoroquinolones may increase the risk of aortic aneurysm and dissection, particularly in older people.In patients at risk for aortic aneurysm and dissection, fluoroquinolones should only be used after careful benefit-risk assessment and after consideration of other therapeutic options.Conditions predisposing to aortic aneurysm and dissection include a family history of aneurysm disease, pre-existing aortic aneurysm or aortic dissection, Marfan syndrome, vascular Ehlers-Danlos syndrome, Takayasu arteritis, giant cell arteritis, Behçet's disease, hypertension, and atherosclerosis.Patients should be advised about risk of aortic aneurysm and dissection and told to seek immediate medical attention in the emergency department in case of

<ul style="list-style-type: none"> • Caution should be used especially when prescribing for the elderly, patients with solid organ transplants, and those concurrently treated with corticosteroids, as the risk of fluoroquinolone-induced tendinitis and tendon rupture may be exacerbated in these patients. • Advise patients to stop treatment immediately at the first signs of a serious adverse reaction, such as tendinitis and tendon rupture, arthralgia, myalgia, peripheral neuropathy and central nervous system effects, and to contact their doctor for further advice. 	<p>sudden severe abdominal, chest or back pain.</p>
---	---

Background on the two safety concerns

Topic 1: As part of a European procedure, systemic and inhaled quinolones and fluoroquinolones were reviewed to evaluate the risk of serious and persistent (lasting months or years), disabling and potentially irreversible adverse reactions mainly affecting the musculoskeletal and nervous systems.

Serious adverse reactions of the musculoskeletal system include tendinitis, tendon rupture, myalgia, muscle weakness, arthralgia and joint swelling.

Serious peripheral and central nervous system effects include peripheral neuropathy, psychosis, anxiety, insomnia, depression, hallucinations, suicidal thoughts and confusion, as well as impairment of vision, hearing, smell and taste.

Due to the seriousness of these reactions in previously healthy persons, any decision to prescribe fluoroquinolones should be taken after a careful assessment of the benefits and risks.

Topic 2:

The epidemiological studies [1-3] report an increase in risk of aortic aneurysm and dissection in patients taking systemic fluoroquinolones compared with patients taking no antibiotics or other antibiotics (amoxicillin); with older people being at higher risk.

A non-clinical study [4] reported that ciprofloxacin increases the susceptibility to aortic dissection and rupture in a mouse model. This finding is likely to be a class effect similar to that of fluoroquinolones being harmful to tendon tissue and thereby increasing the risk of tendon disorders.

Aortic aneurysm and dissection are rare events, occurring with an incidence of about 3–30 of 100,000 persons per year.

The product information for fluoroquinolones-containing medicines will be updated accordingly.

Further information

Please, contact your National Competent Authority (NCA) website to more information.

Call for reporting for adverse reactions

For Adverse events report, please contact us at: drugs.camwi@sanofi.com

Company contact point

Furthermore, if more information is needed, please contact us at infomed.pac@sanofi.com or in our website <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/>

References

- [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]

Comunicado dirigido a Profesionales de la Salud

Quinolonas y fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalación: Riesgo de inhabilitación y efectos secundarios graves potencialmente irreversibles y restricciones de uso

Fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalación: nueva advertencia sobre el riesgo de aneurisma aórtico y disección

Fecha: Agosto 2020

Fluoroquinolonas Sistémicas: levofloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, norfloxacino + tinidazol, moxifloxacino

Quinolonas Sistémicas: ácido nalidíxico, ácido nalidíxico + fenazopiridina

Estimado Profesional de la Salud,

Sanofi Aventis, quisiera informarle sobre 2 principales actualizaciones que afectan el uso de las fluoroquinolonas y quinolonas sistémicas:

- 1. Riesgo de efectos secundarios graves incapacitantes y potencialmente irreversibles y restricciones de uso (*aplica a quinolonas y fluoroquinolonas*)**
- 2. Nueva advertencia sobre el riesgo de aneurisma aórtico y disección (*aplica a fluoroquinolonas*)**

Resumen

Tema 1	Tema 2
<ul style="list-style-type: none">• Se han notificado reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles con quinolonas y fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalación que afectan principalmente a los sistemas musculoesquelético y nervioso.• Como consecuencia, se revisaron los beneficios y riesgos de estos antibióticos al igual que sus indicaciones.• Para las fluoroquinolonas, no prescribirlas para lo siguiente:<ul style="list-style-type: none">○ tratamiento de las infecciones autolimitantes○ pacientes que han presentado reacciones adversas graves previas con ellas○ infecciones de leves a moderadas (tales como: neumonía adquirida en la comunidad, cistitis, exacerbación aguda de la bronquitis crónica) a	<ul style="list-style-type: none">• Las fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalación pueden aumentar el riesgo de aneurisma aórtico y disección, particularmente en las personas mayores.• En los pacientes con riesgo de aneurisma aórtico y disección, las fluoroquinolonas sólo se deben utilizar después de una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo y después de considerar otras opciones terapéuticas.• Las condiciones que predisponen el aneurisma aórtico y la disección incluyen antecedentes familiares de enfermedad de aneurisma, aneurisma aórtico preexistente o disección aórtica, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de célula gigante, enfermedad de Behçet, hipertensión y aterosclerosis.

<p>menos que otros antibióticos comúnmente recomendados para estas infecciones se consideren inadecuados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe tener Precaución especialmente cuando se prescriben para ancianos, pacientes con trasplantes de órganos sólidos y aquellos que se tratan simultáneamente con corticosteroides, ya que el riesgo de tendinitis inducida por fluoroquinolona y ruptura de tendón puede agravarse en dichos pacientes. • Aconsejar a los pacientes que detengan el tratamiento inmediatamente con la aparición de los primeros signos de una reacción adversa grave, como tendinitis y ruptura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central, y ponerse en contacto con su médico para obtener más recomendaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de aneurisma aórtico y disección e informarles que deben buscar atención médica inmediata en Urgencias en caso de dolor súbito abdominal, torácico o de espalda severos.
---	---

Antecedentes de las 2 inquietudes de seguridad

Tema 1: Como parte de un procedimiento europeo, se revisaron las quinolonas y fluoroquinolonas para uso sistémico o inhalación para evaluar el riesgo de reacciones adversas graves y persistentes (que duren meses o años), reacciones adversas incapacitantes y potencialmente irreversibles que afecten de manera primordial a los sistemas musculoesquelético y nervioso.

Reacciones adversas graves del sistema musculoesquelético que incluyen tendinitis, ruptura de tendón, mialgia, debilidad muscular, artralgia e hinchazón articular.

Efectos graves del sistema nervioso central y periférico que incluyen neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos suicidas y confusión, al igual que deterioro de la visión, audición, olfato y gusto.

Debido a la gravedad de estas reacciones en personas previamente sanas, toda decisión sobre la prescripción de fluoroquinolonas debe tomarse después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios.

Tema 2:

Los estudios epidemiológicos [1-3] informan sobre un aumento en el riesgo de aneurisma aórtico y disección en pacientes que ingieren fluoroquinolonas sistémicas en comparación con pacientes que no toman antibióticos u otros antibióticos (amoxicilina); con personas mayores que corren un mayor riesgo.

Un estudio no clínico [4] informó que la ciprofloxacina aumenta la susceptibilidad a la disección aórtica y la ruptura en un modelo de ratón. Es probable que este hallazgo sea un efecto de

clase similar al de las fluoroquinolonas que son dañinas para el tejido del tendón y, por lo tanto, aumentan el riesgo de trastornos tendinosos.

El aneurisma aórtico y la disección son acontecimientos raros, que ocurren con una incidencia de alrededor de 3 – 30 de 100,000 personas por año.

La información de producto para medicinas que contengan fluoroquinolonas se actualizará de manera oportuna.

Convocatoria para presentar informes para las reacciones adversas

Enviar información al siguiente correo:

Para el reporte de eventos adversos, puede escribirnos:

- drugs.camwi@sanofi.com

Punto de contacto de la empresa

Para más detalles, por favor escríbanos al correo infomed.pac@sanofi.com o a través de nuestra página web: <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/>

Referencias

- [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]