



07.06.2023

## Systemisch und inhalativ angewendete fluorchinolonhaltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen

Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von fluorchinolonhaltigen Antibiotika möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) an Folgendes erinnern:

### **Zusammenfassung**

- Aktuelle Studiendaten deuten darauf hin, dass Fluorchinolone weiterhin außerhalb der empfohlenen Anwendungsgebiete verschrieben werden.
- Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone sollten **NICHT** verschrieben werden:
  - für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten;
  - bei nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (z. B. Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis);
  - bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media), es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet;
  - bei nichtbakteriellen Infektionen, z. B. nichtbakterielle (chronische) Prostatitis;
  - zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege.
- Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone sind mit sehr seltenen, schwerwiegenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernd) und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen assoziiert. Diese Produkte sollten nur für die

zugelassenen Indikationen (viele davon beschränkt auf die Behandlung der letzten Wahl bei Patienten und Patientinnen, für die es keine alternativen therapeutischen Optionen gibt) und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten verschrieben werden.

## **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfahl nach einer im Jahr 2018 in der gesamten EU durchgeführten Überprüfung zur Risikobewertung schwerwiegender und lang anhaltender (über Monate oder Jahre andauernd), die Lebensqualität beeinträchtigender und möglicherweise irreversibler Nebenwirkungen, hauptsächlich den Bewegungsapparat und das Nervensystem betreffend, dringend Anwendungsbeschränkungen von systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen. Infolge der von der EMA durchgeführten Überprüfung wurde die Anwendung von fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln im Jahr 2019 signifikant beschränkt.

Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen können Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörungen, Neuropathien mit Parästhesien, Depressionen, Fatigue, Gedächtnisstörungen, Halluzinationen, Psychosen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigungen der Sinne (Hören, Sehen, Schmecken und Riechen) einschließen. Sehnenschäden (insbesondere der Achillessehne, aber auch anderer Sehnen) können innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung oder mit Zeitverzögerung von einigen Monaten nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es wurde eine von der EMA finanzierte Studie [„Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use“ ([EUPAS37856](#))] durchgeführt, die auf einer Analyse der Verschreibungsraten für Fluorchinolone in sechs europäischen Gesundheitsdatenbanken (aus Belgien, Deutschland, Frankreich, den Niederlanden, Spanien und dem Vereinigten Königreich) basiert.

Die Studie legt nahe, dass Fluorchinolone möglicherweise weiterhin außerhalb der zugelassenen Indikationen angewendet werden. Aufgrund der Einschränkungen der Studie können jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden.

- **Medizinisches Fachpersonal** wird daran erinnert, Patientinnen und Patienten:
  - über das Risiko dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen aufzuklären;
  - über die potentiell lang anhaltende und schwerwiegende Natur dieser Nebenwirkungen aufzuklären;
  - zu raten, bei den ersten Anzeichen dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen sofort einen Arzt oder eine Ärztin aufzusuchen, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.
- **Besondere Vorsicht** ist geboten bei Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, bei älteren Patientinnen und Patienten, bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patientinnen und Patienten mit Organtransplantaten, da das Risiko einer fluorchinoloninduzierten Tendinitis und Sehnenruptur bei diesen Patientinnen und Patienten erhöht sein kann.

Die Produktinformationen von Fluorchinolonen wurden zudem 2018 und 2020 aktualisiert, um die Risiken für Aortenaneurysmen und -dissektionen sowie Herzklappenregurgitation/-insuffizienz aufzunehmen. Siehe die entsprechenden Informationen zu versendeten Rote-Hand-Briefen auf der BfArM Homepage unter

folgenden Links:  
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html>

und <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb->

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

[fluorchinolone.html](#). Daher sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen und für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.

### **Weitere Informationen**

Weitere Informationen zu diesem Verfahren können Sie auf der BfArM-Homepage einsehen unter:

<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/PRAC/meeting-Highlights/fluorchinolone.html>

sowie auf der Homepage der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) unter:

[Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

### **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Fax 0228/207 5207 schriftlich oder elektronisch über das Internet (: <http://www.bfarm.de> – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden) zu melden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft **alle systemisch und inhalativ angewendeten fluorchinolonhaltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

**In Deutschland zugelassene Fluorchinolone zur systemischen oder inhalativen Anwendung sind:**

- Ciprofloxacin
- Delafloxacin
- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Norfloxacin
- Ofloxacin

### **Kontaktinformationen der Unternehmen**

**1 A Pharma GmbH, Industriestr. 18, 83607 Holzkirchen, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)**

**AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)**

**ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)**

**Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, [www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)**

**Basics GmbH, Hemmelrather Weg 201, 51377 Leverkusen, [info@basics.de](mailto:info@basics.de)**

**Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, [www.gesundheit.bayer.de](http://www.gesundheit.bayer.de)**

**Chiesi GmbH, Gasstraße 6, 22761 Hamburg, [www.chiesi.de](http://www.chiesi.de)**

**Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, [www.eberth-arzneimittel.com](http://www.eberth-arzneimittel.com)**

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

**EVER Pharma GmbH, Oppelner Straße 5, 82194 Gröbenzell, [www.everpharma.de](http://www.everpharma.de)**

**hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 31787 Hameln, [www.hameln-pharma.com](http://www.hameln-pharma.com)**

**HEC Pharm GmbH, Gabriele-Tergit Promenade 17, 10963 Berlin, [www.hecpharm.de](http://www.hecpharm.de)**

**Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, [www.heumann.de](http://www.heumann.de)**

**Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)**

**Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, [www.hikma.com](http://www.hikma.com)**

**Holsten Pharma GmbH, Hahnstraße 31-35, 60528 Frankfurt am Main, [www.holstenpharma.de](http://www.holstenpharma.de)**

**Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstr. 18, 79114 Freiburg, [www.inresa.com](http://www.inresa.com)**

**kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)**

**Micro Labs GmbH, Lyoner Str. 14, 60528 Frankfurt, [www.microlabsgmbh.de](http://www.microlabsgmbh.de)**

**Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Cyprus, [www.demopharmagmbh.com](http://www.demopharmagmbh.com)**

**PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)**

**ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)**

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 80 08 60, 65908 Frankfurt am Main, [www.mein.sanofi.de](http://www.mein.sanofi.de)**

**STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, [www.stada.de](http://www.stada.de)**

**TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, [www.tad.de](http://www.tad.de)**

**T&D Pharma GmbH, Lemgoer Str. 16, 32689 Kalletal, [www.td-pharma.de](http://www.td-pharma.de)**



29. Oktober 2020

## **Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Fluorchinolon-Antibiotika möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über das Risiko einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz in Zusammenhang mit Fluorchinolonen für die systemische und inhalative Anwendung informieren.

### **Zusammenfassung**

- Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz erhöhen.
- Prädisponierende Faktoren für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sind unter anderem ein angeborener oder vorbestehender Herzklappenfehler, Bindegewebserkrankungen (zum Beispiel Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom), Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis und infektiöse Endokarditis.
- Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.
- Raten Sie Ihren Patienten im Falle von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauchraum oder in den unteren Extremitäten unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

### **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Fluorchinolone sind Antibiotika, die in der Europäischen Union für die Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen einschließlich lebensbedrohlicher Infektionen zugelassen sind. Da sie schwerwiegende und langanhaltende Nebenwirkungen haben können, ist ihre Anwendung im Allgemeinen auf Infektionen beschränkt, bei denen andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden (zu diesem Risiko siehe Rote-Hand-Brief vom April 2019, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html>). Fluorchinolone sollten nur nach sorgfältiger Abwägung ihres voraussichtlichen Nutzens und ihrer Risiken, einschließlich des Risikos für Aortenaneurysmen und -dissektionen, angewendet werden (zu diesem Risiko siehe Rote-Hand-Brief vom Oktober 2018, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html>).

Eine vor kurzem veröffentlichte epidemiologische Studie [1] berichtete über ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für Mitral- und Aortenklappenregurgitation/-insuffizienz bei Patienten, die systemische Fluorchinolone einnahmen, im Vergleich zu Patienten, die andere Antibiotika (Amoxicillin oder Azithromycin) einnahmen.

Es wurden mehrere medizinisch bestätigte Fälle einer Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen bei Patienten, die Fluorchinolone erhielten, mit wahrscheinlichem oder möglichem kausalen Zusammenhang berichtet. Diese Daten deuten darauf hin, dass Fluorchinolone eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz verursachen können.

Darüber hinaus berichtete eine Laborstudie [2], dass eine Exposition mit Ciprofloxacin zu einem Kollagenabbau in Myofibroblastzellen der Aorta führte, die von Patienten mit Aortopathie, einschließlich Aortenregurgitation/-insuffizienz, gespendet wurden. Dieser Befund gibt Aufschluss darüber, wie ein Fluorchinolon-assoziiertes Abbau von Bindegewebe mit einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz in Zusammenhang stehen kann. Ein Kollagenabbau wurde auch für Fluorchinolon-assoziierte Erkrankungen der Sehnen und der Aorta postuliert.

Faktoren, die das Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz erhöhen, sind unter anderem ein angeborener oder vorbestehender Herzklappenfehler, Bindegewebserkrankungen (zum Beispiel Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom), Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis und infektiöse Endokarditis.

Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.

Patienten sollte angeraten werden, im Falle von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder einer Entwicklung von Ödemen im Bauchraum oder in den unteren Extremitäten unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

### **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung den (örtlichen Vertretern) der Zulassungsinhaber (s. Liste am Ende des Briefes) zu melden.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207 oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **systemisch und inhalativ angewendeten fluorchinolonhaltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

**In Deutschland zugelassene Fluorchinolone zur systemischen oder inhalativen Anwendung sind:**

- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Norfloxacin
- Ofloxacin
- Delafloxacin

### ***Kontaktinformationen der Unternehmen***

***1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)***

***AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)***

***Accord Healthcare GmbH, Hansastrasse 32, 80686 München, [www.accord-healthcare.de](http://www.accord-healthcare.de)***

***ADOH B.V., Godfried Bomansstraat 31,6543 JA Nijmegen, [www.adoh.nl](http://www.adoh.nl)***

***ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, D-89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)***

***Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, [www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)***

***Aurobindo Pharma GmbH, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.aurobindo-pharma.de](http://www.aurobindo-pharma.de)***

***axcount Generika GmbH, Max-Planck-Straße 36 d, 61381 Friedrichsdorf, [www.axcount.de](http://www.axcount.de)***

***Basics GmbH, Hemmelrather Weg 201, 51377 Leverkusen, [www.sunpharma.com/germany](http://www.sunpharma.com/germany)***

***Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, [www.gesundheit.bayer.de](http://www.gesundheit.bayer.de)***

***betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de)***

***Chiesi GmbH, Gasstraße 6, 22761 Hamburg, [www.chiesi.de](http://www.chiesi.de)***

***Denk Pharma GmbH & Co. KG, Prinzregentenstr. 79, 81675 München, [www.denkpharma.de](http://www.denkpharma.de)***

***Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, [www.eberth-arzneimittel.com](http://www.eberth-arzneimittel.com)***

***Double-E Pharma Ltd., 17 Corrig Road, Sandyford, Dublin 18, Ireland, [www.double-e-pharma.com](http://www.double-e-pharma.com)***

***EMRAmed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)***

***EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurim.de](http://www.eurim.de)***

***EVER Pharma GmbH, Oppelner Straße 5, 82194 Gröbenzell, [www.everpharma.de](http://www.everpharma.de)***

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

**FARMAPLANT Fabrikation chemischer Produkte GmbH, Alter Wall 69, 20457 Hamburg, [www.farmaplant.de/](http://www.farmaplant.de/)**

**Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg, [www.fresenius-kabi.de](http://www.fresenius-kabi.de)**

**hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 31787 Hameln, [www.hameln-plus.com](http://www.hameln-plus.com)**

**HEC Pharm GmbH, Gabriele-Tergit Promenade 17, 10963 Berlin, [www.hecpharm.de](http://www.hecpharm.de)**

**Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, [www.heumann.de](http://www.heumann.de)**

**Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)**

**Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, [www.hikma.com](http://www.hikma.com)**

**Holsten Pharma GmbH, Hahnstrasse 31-35, 60528 Frankfurt am Main, [www.holstenpharma.de](http://www.holstenpharma.de)**

**IBIGEN, Via Fossignano, 2 04011 Aprilia (LT) Italy, [www.ibi-lorenzini.it](http://www.ibi-lorenzini.it)**

**Infomed Fluids SRL, 50 Theodor Pallady blvd, District 3, 032266 Bucharest, Romania;  
örtlicher Vertreter (Mitvertreiber): DELTAMEDICA GmbH, Ernst-Wagner-Weg 1-5, 72766 Reutlingen, [www.deltamedica.de](http://www.deltamedica.de)**

**Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstr. 18, 79114 Freiburg, [www.inresa.com](http://www.inresa.com)**

**kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)**

**Micro Labs GmbH, Lyoner Str. 14, 60528 Frankfurt, [www.microlabsgmbh.de](http://www.microlabsgmbh.de)**

**Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, CY1065 Nicosia, Cyprus, [www.demopharmagmbh.com](http://www.demopharmagmbh.com)**

**Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Friedrich-Bergius-Str. 13, 41516 Grevenbroich, [www.pharma-gerke.de](http://www.pharma-gerke.de)**

**PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)**

**ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)**

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 80 08 60, 65908 Frankfurt am Main, [www.mein.sanofi.de](http://www.mein.sanofi.de)**

**STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, [www.stada.de](http://www.stada.de)**

**TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, [www.tad.de](http://www.tad.de)**

**T&D Pharma GmbH, Kleine Knopheide 4, 32657 Lemgo, [www.td-pharma.de](http://www.td-pharma.de)**

## Literaturverzeichnis

[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.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)





**08.04.2019**

## **Wichtige Arzneimittelinformation**

### **Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Fluorchinolon-Antibiotika möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

#### **Zusammenfassung**

- Die Lebensqualität beeinträchtigende, langanhaltende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit chinolon- und fluorchinolonhaltigen Antibiotika berichtet. Sie betreffen hauptsächlich den Bewegungsapparat und das Nervensystem.
- Demzufolge wurden Nutzen und Risiken aller Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika und ihre Indikationen in der gesamten EU überprüft.
- Arzneimittel, die die Chinolone Cinoxacin, Flumequin, Nalidixinsäure und Pipemidsäure enthalten, werden vom Markt genommen. In Deutschland waren diese Arzneimittel nie beziehungsweise bereits seit längerer Zeit nicht mehr zugelassen.
- Verschreiben Sie Fluorchinolone **nicht**
  - zur Behandlung von nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis).
  - zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege.
  - für nicht-bakterielle Infektionen, z.B. nicht-bakterielle (chronische) Prostatitis
  - bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media), es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet.
  - Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.

- **Besondere Vorsicht** ist geboten bei der Verschreibung für ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Organtransplantaten und solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, da bei diesen Patienten das Risiko einer Fluorchinolon-induzierten Tendinitis und Sehnenruptur erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden mit Fluorchinolonen sollte vermieden werden.
- Empfehlen Sie Ihren Patienten, **die Behandlung zu beenden** bei den ersten Anzeichen einer schwerwiegenden Nebenwirkung wie Tendinitis und Sehnenruptur, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, peripherer Neuropathie und vom zentralen Nervensystem ausgehenden Beeinträchtigungen und sich zur weiteren Beratung an Ihren Arzt zu wenden.

### **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Die EMA hat systemisch und inhalativ anzuwendende Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika überprüft, um das Risiko von schwerwiegenden und anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen, die hauptsächlich den Bewegungsapparat und das Nervensystem betreffen, zu bewerten.

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen des Bewegungsapparates gehören Tendinitis, Sehnenruptur, Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Gelenkschwellungen und Gangstörung.

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das periphere und zentrale Nervensystem gehören periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Depressionen, Ermüdung (Fatigue), eingeschränktes Erinnerungsvermögen sowie Seh-, Hör-, Geruchs- und Geschmacksstörungen.

Nur wenige Fälle dieser die Lebensqualität beeinträchtigenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen wurden gemeldet, aber es ist anzunehmen, dass nicht alle aufgetretenen Nebenwirkungen berichtet wurden. Aufgrund der Schwere dieser Reaktionen bei zuvor gesunden Personen sollte jede Entscheidung, Fluorchinolone zu verschreiben, nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung im Einzelfall getroffen werden.

Die Produktinformationen für fluorchinolonhaltige Arzneimittel werden mit diesen neuen Informationen aktualisiert.

Die Produktinformationen von Fluorchinolonen wurden vor kurzem auch aktualisiert, um das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen aufzunehmen. Siehe die entsprechenden Informationen zum kürzlich versendeten Rote-Hand-Brief auf der BfArM Homepage unter folgendem Link: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html;jsessionid=B918AC02075C09BFEE3332BF680DAD71.1\\_cid344](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html;jsessionid=B918AC02075C09BFEE3332BF680DAD71.1_cid344)

### **Weitere Informationen**

Weitere Informationen zu diesem Verfahren können Sie auf der BfArM-Homepage einsehen unter:

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html)

sowie auf der Homepage der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) unter:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>

### **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an die Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte elektronisch über das Internet: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken oder per Post: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207 gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **Chinolon- und Fluorchinolon-haltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

### **In Deutschland zugelassene Wirkstoffe dieser Klasse sind:**

- **Ciprofloxacin**
- **Levofloxacin**
- **Moxifloxacin**
- **Norfloxacin**
- **Ofloxacin**

### **Kontaktinformationen des Unternehmens**

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)

ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)

Amneal Deutschland GmbH, Oppelner Straße 5, 82194 Gröbenzell, [www.amneal.com](http://www.amneal.com)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, [www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)

Aurobindo Pharma GmbH, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.aurobindo-pharma.de](http://www.aurobindo-pharma.de)

Basics GmbH, Hemmelrather Weg 201, 51377 Leverkusen, [www.sunpharma.com/germany](http://www.sunpharma.com/germany)

Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, [www.gesundheit.bayer.de](http://www.gesundheit.bayer.de)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de)

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Beragena Arzneimittel GmbH, Rheinstr. 93-95, 76532 Baden-Baden, [www.beragena.de](http://www.beragena.de)

Chiesi GmbH, Gasstrasse 6, 22761 Hamburg, [www.chiesi.de](http://www.chiesi.de)

Denk Pharma GmbH & Co. KG, Prinzregentenstr. 79, 81675 München, [www.denkpharma.de](http://www.denkpharma.de)

EMRAMed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, 22946 Trittau; [www.emramed.de](http://www.emramed.de)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurim.de](http://www.eurim.de)

FARMAPLANT Fabrikation chemischer Produkte GmbH, Alter Wall 69, 20457 Hamburg, [www.farmaplant.de](http://www.farmaplant.de)

hameln pharma plus GmbH, Langes Feld 13, 31789 Hameln, Germany, [www.hameln-plus.com](http://www.hameln-plus.com)

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, [www.heumann.de](http://www.heumann.de)

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)

Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, [www.hikma.com](http://www.hikma.com)

Holsten Pharma GmbH, Hahnstrasse 31-35, 60528 Frankfurt/Main, [www.holstenpharma.de](http://www.holstenpharma.de)

IBIGEN S. r. l., Via fossignano 2, 04011 Aprilia, [www.ibi-lorenzini.it](http://www.ibi-lorenzini.it)

Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstr. 18, 79114 Freiburg, [www.inresa.de](http://www.inresa.de)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)

Lyomark Pharma GmbH, Keltenring 17, 82041 Oberhaching, [www.lyomark.com/de/](http://www.lyomark.com/de/)

Micro Labs GmbH, 60528 Frankfurt, Lyoner Str. 14, [www.microlabsgmbh.de](http://www.microlabsgmbh.de)

Noridem Enterprises Ltd. Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, CY-1065 NICOSIA, CYPRUS, [www.demo.gr](http://www.demo.gr)

Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Friedrich-Bergius-Str. 13; 41516 Grevenbroich, [www.pharma-gerke.de](http://www.pharma-gerke.de)

Pharmore GmbH, Gildestraße 75, 49479 Ibbenbüren, [www.pharmore.de](http://www.pharmore.de) (Clarix Lifesciences (UK) Limited)

PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 800860, 65908 Frankfurt am Main, [www.mein.sanofi.de](http://www.mein.sanofi.de)

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 - 18, 61118 Bad Vilbel, [www.stada.de](http://www.stada.de)

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, [www.tad.de](http://www.tad.de)



## **Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker**

26. Oktober 2018

### **Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten wir Sie über die Aufnahme eines neuen Warnhinweises hinsichtlich des Risikos für Aortenaneurysmen und -dissektionen in Zusammenhang mit systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen informieren.

#### ***Zusammenfassung***

- **Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, insbesondere bei älteren Personen.**
- **Bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden.**
- **Prädisponierende Faktoren für Aortenaneurysmen und -dissektionen sind unter anderem: Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie und Atherosklerose.**
- **Patienten sollten über das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen informiert werden und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.**

## **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Fluorchinolone sind Antibiotika, die in der Europäischen Union für die Behandlung von verschiedenen bakteriellen Infektionen zugelassen sind, hierunter auch lebensbedrohliche Infektionen.

Daten aus epidemiologischen und nicht klinischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen nach der Behandlung mit Fluorchinolonen hin.

Den epidemiologischen Studien [1–3] zufolge haben Patienten, die systemisch mit Fluorchinolonen behandelt werden, ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen im Vergleich zu Patienten, die keine Antibiotika oder andere Antibiotika (Amoxicillin) einnehmen, wobei dieses erhöhte Risiko insbesondere ältere Personen betrifft.

Eine nicht-klinische Studie [4] berichtet, dass Ciprofloxacin die Anfälligkeit für Aortendissektionen und -rupturen in einem Mausmodell erhöht. Bei diesem Befund handelt es sich wahrscheinlich um einen Klasseneffekt, ähnlich dem schädlichen Einfluss von Fluorchinolonen auf das Sehnenewebe, wodurch das Risiko für Sehnenkrankungen erhöht wird.

Aortenaneurysmen und -dissektionen sind seltene Ereignisse, die mit einer Inzidenz von ca. 3–30 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr auftreten. Zu den Faktoren, die das Risiko erhöhen, gehören eine Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie und Atherosklerose.

Daher sollte eine systemische oder inhalative Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten erfolgen.

Patienten sollten über dieses Risiko informiert und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

## **Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden:

an die Zulassungsinhaber oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (<http://www.bfarm.de> > Arzneimittel > Pharmakovigilanz > Risiken melden) oder per Post (Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn), Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft **alle Fluorchinolon-haltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

**In Deutschland zugelassene Wirkstoffe dieser Klasse sind:**

- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Norfloxacin
- Ofloxacin

**Kontaktinformationen der Unternehmen**

**1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)**

**AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)**

**ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)**

**Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, [www.aristopharma.de](http://www.aristopharma.de)**

**Aurobindo Pharma GmbH, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.aurobindopharma.de](http://www.aurobindopharma.de)**

**axcount Generika GmbH, Max-Planck-Straße 36 d, 61381 Friedrichsdorf, [www.axcount.de](http://www.axcount.de)**

**Basics GmbH, Hemmelrather Weg 201, GIZ 1, 51377 Leverkusen, [www.sunpharma.com/germany](http://www.sunpharma.com/germany)**

**Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, [www.gesundheit.bayer.de](http://www.gesundheit.bayer.de)**

**Beragena Arzneimittel GmbH, Rheinstr. 93-95, 76532 Baden-Baden**

**betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de)**

**Chiesi GmbH, Gasstrasse 6, 22761 Hamburg, [www.chiesi.de](http://www.chiesi.de)**

**Denk Pharma GmbH & Co. KG, Prinzregentenstr. 79, 81675 München, [www.denkpharma.de](http://www.denkpharma.de)**

**Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, [www.eberth-arzneimittel.com](http://www.eberth-arzneimittel.com)**

**Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, Dr.-Robert-Pflieger-Str. 12; 96052 Bamberg; [www.dr-pflieger.de](http://www.dr-pflieger.de)**

**EMRAmed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, 22946 Trittau; [www.emramed.de](http://www.emramed.de)**

**EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim [www.eurim.de](http://www.eurim.de)**

**Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg, [www.fresenius-kabi.de](http://www.fresenius-kabi.de)**

**Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, [www.heumann.de](http://www.heumann.de)**

**Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)**

**Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, [www.hikma.com](http://www.hikma.com)**

**Holsten Pharma GmbH, Hahnstrasse 31-35, 60528 Frankfurt/Main, [www.holstenpharma.de](http://www.holstenpharma.de)**

**Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstr. 18, 79114 Freiburg, [www.inresa.com](http://www.inresa.com)**

**kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)**

**Lyomark Pharma GmbH, Keltenring 17, 82041 Oberhaching, [www.lyomark.com](http://www.lyomark.com)**

**Mylan dura GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe, [www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)**

**Noridem Enterprises Ltd. Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, CY-1065 NICOSIA, CYPRUS, [www.demo.gr](http://www.demo.gr)**

**Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Friedrich-Bergius-Str. 13; 41516 Grevenbroich, [www.pharma-gerke.de](http://www.pharma-gerke.de)**

**Pharmore GmbH, Gildestraße 75, 49479 Ibbenbüren, [www.pharmore.de](http://www.pharmore.de) (Clarix Lifesciences (UK) Limited)**

**PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)**

**Ratiopharm, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)**

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 800860, 65908 Frankfurt am Main, [www.mein.sanofi.de](http://www.mein.sanofi.de)**

**STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, [www.stadapharm.de](http://www.stadapharm.de)**

**TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, [www.tad.de](http://www.tad.de)**

## **Literaturverzeichnis**

[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]