

ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI

INFORMAZIONI UTILI SU RESTRIZIONI
E PRECAUZIONI D'USO



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

L'Agenzia Italiana del Farmaco fornisce informazioni utili sulle restrizioni e precauzioni d'uso introdotte per la prescrizione di antibiotici fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio.

Reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscolo-scheletrico e del sistema nervoso, sono state segnalate, con una frequenza molto rara, in pazienti che avevano assunto antibiotici fluorochinolonici.

A seguito della revisione dei dati di sicurezza condotta a livello europeo, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha aggiornato le indicazioni e introdotto nuove avvertenze e precauzioni d'uso che hanno reso necessarie variazioni alle autorizzazioni alle immissioni in commercio (AIC) di tali medicinali, con importanti modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), all'etichettatura e al Foglio Illustrativo (FI).

Gli RCP (l'etichettatura e il FI) dei medicinali fluorochinolonici in commercio in Italia sono in corso di aggiornamento. Le modifiche apportate alle indicazioni sono comunque consultabili nell'allegato alla decisione della Commissione Europea (11/03/2019), consultabile qui:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/ann_143277_it.pdf

Con la stessa decisione la Commissione Europea ha anche disposto, su parere dell'EMA, la sospensione di tutte le AIC degli antibiotici chinolonici.

Nei paragrafi seguenti sono riportate le indicazioni raccomandate cui attenersi per garantire l'appropriatezza prescrittiva e limitare l'insorgenza di effetti indesiderati a seguito dell'utilizzo di medicinali fluorochinolonici.

È stato inoltre predisposto un documento informativo rivolto ai pazienti per aiutare gli operatori sanitari a discutere le misure e le azioni da adottare.

AREE TERAPEUTICHE DI INTERESSE

Otorino-Laringoiatria, Medicina Interna, Pneumologia, Urologia e Nefrologia, Infettivologia, Chirurgia, Dermatologia, Oftalmologia, Neurologia, Ortopedia, Terapia Intensiva, Ginecologia e Ostetricia, Odontoiatria, Parodontologia e Implantologia, Pediatria.

ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI

ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, prulifloxacina e rufloxacina.

RACCOMANDAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

GLI ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI PER USO SISTEMICO (ORALE, PARENTERALE O INALATORIO) POSSONO PROVOCARE, IN CASI MOLTO RARI, EFFETTI INDESIDERATI DI LUNGA DURATA (FINO A MESI O ANNI DALLA SOMMINISTRAZIONE), INVALIDANTI E POTENZIALMENTE PERMANENTI CHE POSSONO INTERESSARE DIVERSI SISTEMI, ORGANI O IL SENSORIO.

- ▲ **INFORMI** i pazienti d'interrompere il trattamento ai primi segni di reazione avversa grave quali tendinite e rottura del tendine, dolore muscolare, debolezza muscolare, dolore articolare, gonfiore articolare, neuropatia periferica ed effetti a carico del sistema nervoso centrale, e di consultare il proprio medico per ulteriori consigli.
- ▲ **NON PRESCRIVA** questi medicinali in tutte le indicazioni per le quali non sono più raccomandati (vedi tab. 1) e in generale:
 - per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti;
 - per la prevenzione della diarrea del viaggiatore o delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
 - per infezioni non batteriche;
 - per le infezioni da lievi a moderate a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati.
- ▲ **SI ATTENGA** nella prescrizione alle indicazioni raccomandate:
 - indicazioni per cui **non è più raccomandato** l'uso di un medicinale fluorochinolonico (tab. 1);
 - indicazioni per cui un medicinale fluorochinolonico può essere utilizzato **soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per quelle indicazioni sia considerato inadeguato** (tab. 2).
- ▲ **EVITI** l'uso nei pazienti che in passato abbiano già manifestato reazioni avverse gravi a un antibiotico fluorochinolonico.
- ▲ **PRESCRIVA** questi medicinali con particolare prudenza agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo, perché queste categorie di pazienti sono considerate a maggiore rischio di tendinite e rottura del tendine.
- ▲ **EVITI** l'uso concomitante di corticosteroidi con un antibiotico fluorochinolonico, poiché la co-somministrazione potrebbe esacerbare la tendinite o la rottura del tendine indotta da fluorochinolonici.
- ▲ **SEGNALI** qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

INDICAZIONI AGGIORNATE, AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO

I fluorochinoloni sono antibiotici autorizzati per il trattamento di infezioni batteriche gravi che mettono in pericolo di vita il paziente.

Come per tutti i medicinali antibiotici, il rispetto delle condizioni descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto costituisce un intervento consapevole volto a ridurre e contrastare l'aumento delle antibiotico-resistenze, problema di salute pubblica di importanza sempre più rilevante.

È importante attenersi strettamente alle indicazioni raccomandate per garantire l'appropriatezza prescrittiva e limitare l'insorgenza di effetti indesiderati.

I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali fluorochinoloni sono in corso di aggiornamento. Nel frattempo, le modifiche apportate alle indicazioni sono consultabili nel documento della Commissione Europea: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/anx_143277_it.pdf

Gli antibiotici chinolonici (cinoxacina e acido pipemidico) presentavano invece indicazioni non più appropriate alla luce delle nuove evidenze disponibili e pertanto la loro autorizzazione all'immissione in commercio è al momento sospesa e sono stati ritirati dal commercio.

Nelle tabelle in calce si riportano le indicazioni terapeutiche rimosse dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (e dal Foglio Illustrativo) dei fluorochinoloni e le indicazioni modificate in quanto limitate a un utilizzo in seconda linea.

Il trattamento in prima linea con un antibiotico è considerato inappropriato quando è nota una resistenza al farmaco, quando la manifestazione di effetti indesiderati porta alla sospensione del trattamento, in caso di controindicazione specifica al trattamento o per precedente fallimento terapeutico.

REVISIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI INVALIDANTI, DI LUNGA DURATA E POTENZIALMENTE PERMANENTI

La revisione condotta a livello europeo dei dati di sicurezza ed efficacia degli antibiotici fluorochinoloni e chinolonici è stata avviata in seguito alla segnalazione di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso. Si tratta di effetti indesiderati già noti, associati all'uso di antibiotici fluorochinoloni. La revisione è stata avviata per indagare la gravità e la persistenza di tali reazioni avverse che possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente.

La revisione ha preso in considerazione anche i contributi dei pazienti, degli operatori sanitari e degli accademici, presentati durante un'audizione pubblica che si è tenuta a giugno 2018 (il video è disponibile al seguente link:

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

DETTAGLI E FREQUENZA DEI CASI RIPORTATI

La revisione ha tenuto conto dei dati relativi a reazioni avverse di lunga durata associate all'uso di antibiotici chinolonici e fluorochinoloni provenienti da segnalazioni spontanee, dalla letteratura scientifica e dalla valutazione delle informazioni cliniche e non cliniche disponibili. Una revisione della banca dati EudraVigilance dell'EMA ha identificato, nell'arco di 21 anni in UE, 286 casi di reazioni avverse gravi valutate come invalidanti e durate per 30 giorni o più, associate a un medicinale chinolonico o fluorochinolone e senza cause alternative. Sebbene i dati cumulativi sull'esposizione dei pazienti agli antibiotici fluorochinoloni per il periodo considerato non siano disponibili nell'analisi della banca dati Eudravigilance, si stima che nell'UE vengano consumate più di 300 milioni di dosi giornaliere di antibiotici fluorochinoloni ogni anno.

Sono stati segnalati rari casi di queste reazioni avverse invalidanti e potenzialmente irreversibili, probabilmente a causa del problema generale della sottosegnalazione delle reazioni avverse. A causa della gravità di queste reazioni, a volte segnalate in persone precedentemente in buona salute, qualsiasi decisione di prescrivere un fluorochinolone deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi caso per caso.

CARATTERISTICHE DELLE REAZIONI AVVERSE RIPORTATE E RACCOMANDAZIONI IN CASO DI TENDINITE

Gli effetti indesiderati gravi riportati comprendono tendinite, rottura del tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi dell'andatura, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, disturbi della memoria, disturbi del sonno e disturbi dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto. Nel sistema muscolo-scheletrico sono state segnalate più comunemente tendiniti e rottura del tendine e nel sistema nervoso è stata segnalata più comunemente la parestesia.

Il danno ai tendini (specialmente al tendine di Achille ma anche ad altri tendini) può verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento con fluorochinolone, ma l'insorgenza dei sintomi e dei segni delle reazioni avverse può verificarsi diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Al primo segno di tendinite (ad esempio, gonfiore doloroso, infiammazione), il trattamento con il fluorochinolone deve essere interrotto e deve essere considerato un trattamento alternativo.

L'arto o gli arti colpiti devono essere trattati in modo appropriato (ad es. immobilizzazione). Se si presentano segni di tendinopatia non dovrebbero essere usati corticosteroidi.

PRECAUZIONI PER LA PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI, IN PARTICOLARE PER I PAZIENTI AD AUMENTATO RISCHIO DI EFFETTI AVVERSI A CARICO DEI TENDINI

I pazienti di età superiore a 60 anni, con insufficienza renale o con trapianto di organi solidi e quelli trattati con un corticosteroide presentano un rischio maggiore di danni ai tendini.

Il trattamento concomitante con un fluorochinolone e un corticosteroide deve essere evitato in quanto il rischio di tendinite indotta da fluorochinolone e rottura del tendine può essere esacerbato.

IMPORTANZA DELLA SEGNALAZIONE DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni d'uso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

TABELLA 1 Indicazioni eliminate, per cui non è più raccomandato l'uso di un medicinale fluorochinolone
FARINGITE
TONSILLITE
LARINGITE
BRONCHITE ACUTA
PROFILASSI DELLA DIARREA DEL VIAGGIATORE
• Profilassi della gastroenterite infettiva (diarrea del viaggiatore)
• Prevenzione della diarrea del viaggiatore
PREPARATI PREOPERATORI NELL'OTITE CRONICA COLESTEATOMATOSA E NELL'OTITE CRONICA CON PROPAGAZIONE ALL'OSSO
SETTICEMIA
DECONTAMINAZIONE SELETTIVA DEL TRATTO GASTROINTESTINALE IN PAZIENTI CON COMPROMISSIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO
PREVENZIONE DELLE ESACERBAZIONI NELLE DONNE CON INFEZIONI RICORRENTI DELLE VIE URINARIE
• Profilassi delle infezioni urinarie frequenti, ricorrenti
• Profilassi a lungo termine delle infezioni urinarie ricorrenti
• Profilassi delle infezioni ripetute e frequenti delle vie urinarie
• Prevenzione delle infezioni sistemiche delle vie urinarie
• Profilassi delle infezioni sistemiche delle vie urinarie
PREVENZIONE DELLE INFEZIONI NELLE PROCEDURE CHIRURGICHE
• Profilassi dopo interventi chirurgici o procedure sull'apparato urogenitale
• Profilassi delle infezioni urinarie ricorrenti dopo intervento chirurgico trans-uretrale o biopsia prostatica trans-rettale
INFEZIONI VAGINALI
MENINGITE
INFEZIONE DEL LIQUIDO CEREBROSPINALE
ENDOCARDITE
POLMONITE NOSOCOMIALE
OTITE ESTERNA

TABELLA 2 Indicazioni modificate
CISTITE NON COMPLICATA
• Cistite acuta semplice non complicata
• Cistite acuta nella donna
• Cistite acuta semplice non complicata nelle donne adulte in premenopausa
• Cistite ricorrente nella donna
• Infezione acuta non complicata delle vie urinarie inferiori (cistite semplice)
ESACERBAZIONE ACUTA DELLA BRONCHITE CRONICA E DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA
• Esacerbazione acuta della broncopolmonopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite cronica
• Esacerbazione acuta della bronchite cronica
• Esacerbazione della broncopolmonopatia cronica ostruttiva
RINOSINUSITE BATTERICA ACUTA
• Sinusite acuta
• Sinusite batterica acuta
OTITE MEDIA ACUTA

Le indicazioni riportate nella tabella 2 devono essere limitate per tutti i prodotti contenenti fluorochinoloni, in modo che siano usati soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

ULTERIORI INFORMAZIONI: REFERRAL ART. 31, DECISIONE DELLA COMMISSIONE EUROPEA E ALLEGATI

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>
- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/dec_143277_it.pdf
- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/anx_143277_it.pdf

ULTERIORI INFORMAZIONI: COMUNICAZIONI AIFA

- <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinolone-2> (8 aprile 2019)
- <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni> (23 ottobre 2018)
- <https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-su-antibiotici-fluorochinoloni-e-chinoloni-10-02-2017-> (10 febbraio 2017)