



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

Assessorati alla Sanità Regioni
Statuto ordinario e speciale

Stato maggiore della difesa
Ispettorato generale della sanità

Assessorati alla Sanità Province
Autonome Trento e Bolzano

Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale
Luigi Sacco

U.S.M.A.F. – S.A.S.N.

Federazione nazionale degli ordini dei medici
chirurghi e degli odontoiatri

Direzione Generale della sanità animale e dei
farmaci veterinari

Comando carabinieri tutela della salute – NAS
sede centrale

Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza
degli alimenti e la nutrizione

Istituto Superiore di Sanità

Direzione Generale della programmazione
sanitaria

Croce rossa italiana
Reparto nazionale di sanità pubblica

Direzione Generale dei dispositivi medici e del
servizio farmaceutico

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive –
IRCCS “Lazzaro Spallanzani”

Direzione Generale della ricerca

Istituto nazionale per la promozione della salute
delle popolazioni migranti e per il contrasto delle
malattie della povertà (INMP)

Direzione Generale della comunicazione e dei
rapporti europei e internazionali

Componenti del Gruppo Tecnico di
Coordinamento della strategia nazionale di
contrasto dell'AMR e del PNCAR

AIFA

Ministero della difesa

OGGETTO: *Uso di farmaci contenenti fluorochinoloni e chemioprolassi delle malattie invasive meningococciche*

L'AIFA ha recentemente emanato una Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee “Antibiotici chinolonici e fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio. Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso” (Allegato 1), a seguito di una comunicazione dell'Agencia Europea dei Medicinali¹ concernente indicazioni sulla limitazione dell'impiego dei farmaci chinolonici e fluorochinoloni a

¹ Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 11 marzo 2019, EMA/175398/2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf

causa dei seri ed invalidanti effetti indesiderati che si potrebbero verificare a seguito della loro assunzione.

Com'è noto, la Ciprofloxacina (fluorochinolone) è raccomandata per la profilassi post-esposizione dei contatti stretti dei casi di infezione da meningococco, come riportato anche nella circolare del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione" del 9 maggio 2019.

Alla luce delle recenti comunicazioni di EMA e AIFA, sebbene la chemioprophilassi delle malattie invasive meningococciche non rientri tra le condizioni per le quali è raccomandato di evitare l'uso dei fluorochinoloni, si ritiene opportuno fare alcune precisazioni sia per prevenire eventuali effetti indesiderati sia per ridurre la diffusione dell'antibiotico-resistenza nei confronti di questa importante classe di antibiotici che, talora, rappresentano la sola opzione terapeutica nei confronti di infezioni gravi e potenzialmente letali.

In particolare, poiché altri antibiotici sono disponibili per la profilassi post-esposizione delle infezioni meningococciche, si raccomanda di limitare l'uso dei fluorochinoloni ai casi in cui sia strettamente necessario, ovvero in caso di contatti stretti da sottoporre a profilassi ma con controindicazioni agli altri antibiotici indicati o di temporanea indisponibilità di questi ultimi.

Si coglie, altresì, l'occasione per sottolineare, come riportato nelle citate note, che particolare prudenza deve essere prestata nella prescrizione di questi medicinali "agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido ed a quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinoloni può essere maggiore in questi pazienti".

Inoltre, in caso di utilizzo, si raccomanda di informare "i pazienti di interrompere il trattamento ai primi segni di reazione avversa grave quale 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 rivolgersi al proprio medico per una ulteriore valutazione e gli approfondimenti del caso.

Si ricorda che la profilassi post-esposizione deve essere limitata ai soli contatti stretti. Nella valutazione di contatto stretto (che deve essere fatta caso per caso, tenendo conto della durata e delle condizioni spaziali in ogni singola occasione di esposizione), e con il presupposto che l'esposizione deve essere avvenuta non oltre i 7 giorni antecedenti l'inizio della sintomatologia nel caso², si devono considerare:

a) i conviventi

b) l'ambiente di studio (stessa classe) o di lavoro (stessa stanza), la stretta condivisione di spazi comuni di gioco, di giocattoli o di consumo pasti. Nel caso di nidi e di scuole materne è opportuno valutare se vi siano frequenti momenti di condivisione degli ambienti e di stretto contatto tra bambini appartenenti a classi diverse e se, di conseguenza, più classi o l'intera struttura debbano essere considerati come una singola comunità; se si riscontrano tali condizioni sarà necessario classificare tutti i bambini e gli insegnanti come contatti stretti

c) chi abbia dormito o mangiato spesso nella stessa casa del malato

d) le persone che nei sette giorni precedenti l'esordio abbiano avuto contatti con la saliva del malato (attraverso baci, stoviglie, spazzolini da denti, giocattoli)

e) gli operatori sanitari che siano stati direttamente esposti alle secrezioni respiratorie del paziente (per esempio durante manovre di intubazione o respirazione bocca a bocca, manovre

² Health Protection Agency Meningococcus and Haemophilus Forum. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. Updated March 2012. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_AZ/meningo/meningococcalguidelines.pdf

assistenziali ravvicinate che possono generare aerosolizzazioni in ambienti ristretti come le autoambulanze). Gli operatori sanitari che non siano stati esposti alle secrezioni del paziente non sono da considerare contatti stretti e non necessitano di chemioprophilassi (contatti casuali)². Si ricorda, comunque, che i sanitari devono sempre usare gli appositi dispositivi di protezione individuali per minimizzare l'esposizione a saliva e/o secrezioni respiratorie del paziente

f) persone che per qualsiasi motivo siano venute a contatto con saliva o altre secrezioni respiratorie. Si precisa che l'essere stati seduti accanto o l'aver parlato a distanza ravvicinata per brevi periodi (<8 ore, per esempio in autobus, treno, aereo, cinema, ristorante) di per sé non contribuisce alla identificazione quale contatto stretto (contatti casuali).

La chemioprophilassi dei contatti stretti deve essere fornita prima possibile, dopo la diagnosi microbiologica di meningococco, idealmente prima del tempo minimo di incubazione e, preferibilmente, entro le 48 ore dall'esordio clinico nel caso indice. I dati attualmente disponibili portano a ritenere che se somministrata dopo 14 giorni dall'inizio della malattia, essa ha utilità limitata.

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota e al documento allegato presso le strutture sanitarie, inclusi presidi ed aziende ospedaliere, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta.

Referente:

Dr.ssa Stefania Iannazzo

Il Direttore dell'Ufficio 5
Dott. Francesco Maraglino

Il Direttore Generale

***f.to Dott. Claudio D'Amario**

****"firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993"***

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Aprile 2019

Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio

Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

i titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio degli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici, in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto

- Sono state segnalate con gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.
- Di conseguenza, sono stati rivalutati i benefici ed i rischi di tutti gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici e le loro indicazioni nei paesi dell'UE.
- I medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico verranno ritirati dal commercio.
- **Non** prescriva questi medicinali:
 - per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta);
 - per la prevenzione della diarrea del viaggiatore o delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
 - per infezioni non batteriche, per esempio la prostatite non batterica (cronica);
 - per le infezioni da lievi a moderate (incluse la cistite non complicata, l'esacerbazione acuta della bronchite cronica e della broncopneumopatia cronica ostruttiva - BPCO, la rinosinusite batterica acuta e l'otite media acuta), a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati ;
 - ai pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi ad un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico.
- Prescriva questi medicinali con **particolare prudenza** agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido ed a quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinolonici può essere maggiore in questi pazienti. Dev'essere evitato l'uso concomitante di corticosteroidi con fluorochinolonici.

- Informi i pazienti d'**interrompere il trattamento** ai primi segni di reazione avversa grave quale 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.

Dati disponibili sulla sicurezza

L'EMA ha riesaminato gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico ed inalatorio per valutare il rischio di reazioni avverse gravi e persistenti (che durano mesi o anni), invalidanti e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.

Le reazioni avverse gravi a carico del sistema muscoloscheletrico includono tendinite, rottura del tendine, mialgia, debolezza muscolare, artralgia, gonfiore articolare e disturbi della deambulazione.

Gli effetti gravi a carico del sistema nervoso periferico e centrale includono neuropatia periferica, insonnia, depressione, affaticamento e disturbi della memoria, oltre che compromissione della vista, dell'udito, dell'olfatto e del gusto.

Sono stati segnalati soltanto pochi casi di queste reazioni avverse invalidanti e potenzialmente permanenti, ma è verosimile una sotto-segnalazione. A causa della gravità di tali reazioni in soggetti fino ad allora sani, la decisione di prescrivere chinoloni e fluorochinoloni dev'essere presa dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi in ogni singolo caso.

Le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti fluorochinoloni verranno aggiornate con queste nuove informazioni.

Le informazioni sui prodotti contenenti fluorochinoloni sono state recentemente aggiornate anche con l'aggiunta del rischio di aneurisma aortico e di dissezione aortica. Vedere le informazioni a riguardo su <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-23102018>.

Altre informazioni

Per ulteriori dettagli si rimanda alla rassegna EMA su [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>] e alle informazioni sul prodotto che verranno aggiornate sulla Banca Dati Farmaci dell' AIFA [<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>].

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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 di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso, oppure direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.