

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

Ottobre 2020

## **Fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio: rischio di rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari di Autorizzazione all'Immissione in Commercio di antibiotici fluorochinoloni (ciprofloxacina – delafloxacina -levofloxacina - lomefloxacina -moxifloxacina – norfloxacina - ofloxacina - pefloxacina - prulifloxacina - rufloxacina), in accordo con l'Agente Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agente Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarLa del rischio di rigurgito/insufficienza della valvola cardiaca associato ai fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio.

### **Riassunto**

- **I fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio possono aumentare il rischio di rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache.**
- **Le condizioni che predispongono al rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache includono patologie congenite o preesistenti delle valvole cardiache, malattie del tessuto connettivo (ad esempio la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos), la sindrome di Turner, la malattia di Behçet's, l'ipertensione, l'artrite reumatoide e l'endocardite infettiva.**
- **Nei pazienti a rischio di rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache, i fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio devono essere utilizzati solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.**
- **I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico in caso di dispnea acuta, insorgenza *de novo* di palpitazioni, o comparsa di edema addominale o degli arti inferiori.**

### **Ulteriori informazioni sulla sicurezza**

I fluorochinoloni sono antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di alcune infezioni batteriche, comprese quelle potenzialmente letali. Poiché possono presentare effetti indesiderati anche gravi e di lunga durata, il loro uso è generalmente limitato a quelle infezioni per le quali sia considerato inappropriato l'uso di altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni (rischio già descritto in una precedente Nota Informativa Importante emessa ad Aprile 2019 – <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinolo-2> ). I fluorochinoloni devono essere usati solo dopo attenta valutazione dei possibili benefici rispetto ai rischi, inclusi quelli di aneurisma e di dissezione dell'aorta (rischio già descritto in una precedente Nota Informativa Importante emessa ad Ottobre 2018 – <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni> ).

Un recente studio epidemiologico [1] ha riportato un aumento del rischio di circa due volte di rigurgito della valvola mitralica e aortica in pazienti trattati con fluorochinoloni sistemici, in confronto a pazienti trattati con altri antibiotici (amoxicillina o azitromicina).

In pazienti trattati con fluorochinoloni, sono stati riportati diversi casi, clinicamente confermati, di rigurgito/insufficienza a carico di qualsiasi valvola cardiaca, in cui il nesso causale è stato ritenuto probabile o possibile. Questi dati indicano che i fluorochinoloni possono causare rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache.

Inoltre, uno studio di laboratorio [2] ha riportato che l'esposizione a ciprofloxacina ha condotto alla degradazione del collagene in cellule miofibroblastiche dell'aorta donate da pazienti con patologie dell'aorta, incluso rigurgito dell'aorta. Questo dato chiarisce il meccanismo con il quale la degradazione del tessuto connettivo indotta dai fluorochinoloni possa essere messa in relazione al rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache. La degradazione del collagene è stata anche ipotizzata per i disturbi dei tendini e dell'aorta associati ai fluorochinoloni.

I fattori che aumentano il rischio di rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache includono le patologie della valvola cardiaca congenite o preesistenti, le malattie del tessuto connettivo (per esempio la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos), la sindrome di Turner, la malattia di Behçet's, l'ipertensione, l'artrite reumatoide, e l'endocardite infettiva.

Nei pazienti a rischio di rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache, i fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio devono essere usati solo dopo attenta valutazione del rapporto di beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.

I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico in caso di dispnea acuta, insorgenza *de novo* di palpitazioni, o comparsa di edema addominale o degli arti inferiori.

#### **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 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-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 di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

#### **Riferimenti bibliografici**

[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.