

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 – Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot 78872

DEL 29/10/2018

Oggetto: **Nuova avvertenza relativa al rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta associato a fluorochinoloni**

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie
Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie
Ai Responsabili di Farmacovigilanza
delle Aziende Sanitarie
Ai Referenti per l'Appropriatezza prescrittiva
di cui al D.D.G. n. 1425/18
Agli Ordini Provinciali dei Medici
All'AIOP
LORO SEDI

Com'è noto, il consumo degli antibiotici in Sicilia si attesta al di sopra della media nazionale. Tale categoria di farmaci è infatti stata oggetto di numerosi provvedimenti amministrativi volti a migliorarne l'appropriatezza prescrittiva al fine di razionalizzare la spesa, limitare il gravissimo problema dell'antibiotico resistenza e ridurre le reazioni avverse correlate.

Tra le categorie di antibiotici a maggior consumo, oltre alle *cefalosporine di III generazione*, vi sono i *fluorochinoloni (ATC J0MA)*; quest'ultima, nel I semestre 2018, si è attestata al terzo posto tra le classi di antibiotico a maggior spesa, con consumi, in termini di *DDD x 1000 abitanti residenti die*, superiori rispetto alla media nazionale (22 vs 17).

Si osserva inoltre una marcata variabilità a livello regionale (si va dal valore minimo di Enna 19 al massimo di 27 Palermo), seppur con consumi ovunque superiori rispetto alla media nazionale.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il 23 ottobre u.s., ha pubblicato sul proprio sito istituzionale, una Nota Informativa Importante relativa all'introduzione nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di una nuova avvertenza riguardante il **rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta associato a fluorochinoloni (ciprofloxacina - levofloxacina - moxifloxacina - pefloxacina - prulifloxacina - rufloxacina - norfloxacina - lomefloxacina) per uso sistemico e inalatorio.**

In particolare, nel documento, che ad ogni buon fine si allega alla presente nota, si evidenziano i seguenti punti:

- I fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio possono aumentare il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nelle persone anziane.
- Nei pazienti a rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, i fluorochinoloni devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.
- Le condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta comprendono una storia familiare di aneurisma, aneurisma aortico o dissezione aortica pre-esistente, sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.
- I pazienti devono essere allertati del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta e devono essere invitati a cercare assistenza medica immediata in pronto soccorso in caso di improvviso e severo dolore addominale, toracico o alla schiena.

L'AIFA, con la Nota Informativa, comunica che, i fluorochinoloni ad uso sistemico o inalatorio devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche nei pazienti a rischio per aneurisma e dissezione dell'aorta.

Tale avvertenza si aggiunge a quanto già attenzionato dall'EMA e comunicato con la nota prot. n. 73589 del 08/10/2018, in merito agli eventi avversi di lunga durata e invalidanti, la maggior parte dei quali interessavano principalmente muscoli, tendini, ossa e sistema nervoso.

Si coglie l'occasione per ribadire l'importanza delle reazioni avverse sospette, in quanto permettono un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali.

Si evidenzia altresì che gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'AIFA, anche direttamente *on line* all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

La presente nota, completa del relativo allegato, è scaricabile dal sito istituzionale dell'Assessorato della Salute della Regione Siciliana.

Si chiede di dare ampia diffusione della presente nota a tutti gli Operatori Sanitari interessati.

Il Dirigente del CRFV

Dr. Pasquale Cananzi

D.ssa Claudia Minore



Il Responsabile dell'U.O. 7.1

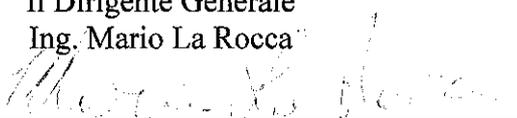
D.ssa Claudia La Cavera

Il Responsabile del Servizio 7

Dr. Antonio Lo Presti

Il Dirigente Generale

Ing. Mario La Rocca



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

Ottobre 2018

Fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio: rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari di specialità medicinali contenenti fluorochinoloni (ciprofloxacina - levofloxacina - moxifloxacina - pefloxacina - prulifloxacina - rufloxacina - norfloxacina - lomefloxacina) in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarLa dell'introduzione di una nuova avvertenza riguardante il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta associato a fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio.

Riassunto

- **I fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio possono aumentare il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nelle persone anziane.**
- **Nei pazienti a rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, i fluorochinoloni devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.**
- **Le condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta comprendono una storia familiare di aneurisma, aneurisma aortico o dissezione aortica pre-esistente, sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.**
- **I pazienti devono essere allertati del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta e devono essere invitati a cercare assistenza medica immediata in pronto soccorso in caso di improvviso e severo dolore addominale, toracico o alla schiena.**

Dati disponibili sulla sicurezza

I fluorochinoloni sono antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di numerose infezioni batteriche, alcune delle quali potenzialmente letali.

Dati provenienti da studi epidemiologici e non-clinici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo trattamento con fluorochinoloni.

Studi epidemiologici [1-3] riportano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta di circa 2 volte in pazienti che assumono fluorochinoloni sistemici rispetto ai pazienti che non assumono antibiotici o assumono antibiotici di altre classi (amoxicillina); le persone anziane rappresentano la categoria a più alto rischio.

Uno studio non-clinico in un modello murino [4] riporta che Ciprofloxacina aumenta la suscettibilità alla dissezione e alla rottura aortica.

Questo risultato consiste probabilmente in un effetto di classe simile al danno sul tessuto tendineo e al conseguente aumento di disordini tendinei provocati dai fluorochinoloni.

L'aneurisma e la dissezione dell'aorta sono eventi rari, che si verificano con un'incidenza di circa 3-30 su 100.000 persone all'anno. I fattori che aumentano il rischio includono: storia familiare di aneurisma, pre-

esistente aneurisma aortico o dissezione aortica, sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.

Pertanto, i fluorochinoloni ad uso sistemico o inalatorio devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche nei pazienti a rischio per aneurisma e dissezione dell'aorta.

I pazienti devono essere allertati su questo rischio e devono chiedere immediatamente assistenza medica in caso di improvviso dolore addominale, toracico o alla schiena.

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

Riferimenti bibliografici

[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]

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle 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 Comunicazione 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.