

**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 fluorochinolonici (ciprofloxacina – delafloxacina - levofloxacina - lomefloxacina -moxifloxacina – norfloxacina - ofloxacina - pefloxacina - prulifloxacina - rufloxacina), in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia 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) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Contatti per ulteriori informazioni o quesiti

fare riferimento all'Allegato 1.

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.

Allegato 1

Nome commerciale	Titolare AIC	contatti aziendali - indirizzo mail
Ciprofloxacina ABC	ABC FARMACEUTICI SpA	farmacovigilanza@abcfarmaceutici.it
Levofloxacina ABC	ABC FARMACEUTICI SpA	farmacovigilanza@abcfarmaceutici.it
Norfloxacina ABC	ABC FARMACEUTICI SpA	farmacovigilanza@abcfarmaceutici.it
Ciprofloxacina Accord	ACCORD HEALTHCARE S.L.U.	accord-healthcare-fv@pec.it
Levofloxacina Accord	ACCORD HEALTHCARE S.L.U.	accord-healthcare-fv@pec.it
SAMPER (ciprofloxacina)	AGIPS FARMACEUTICI Srl	f.alia@agips.it
SUMMAFLOX (levofloxacina)	AGIPS FARMACEUTICI Srl	f.alia@agips.it
Ciprofloxacina Almus	ALMUS Srl	farmacovigilanza@almusgenerici.it
Levofloxacina Almus	ALMUS Srl	farmacovigilanza@almusgenerici.it
UNIDROX (prulifloxacina)	ACRAF SpA	marco.micillo@angelinipharma.com nathalie.falsetto@angelinipharma.com
Levofloxacina Aristo	ARISTO PHARMA GMBH	Stefania.Esposito@aristo-pharma.it ; Fulvia.Feltrin@pharmalex.com
Ciprofloxacina Aurobindo	AUROBINDO PHARMA (ITALIA) Srl	Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com
Levofloxacina Aurobindo	AUROBINDO PHARMA (ITALIA) Srl	Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com
Levofloxacina Aurobindo Italia	AUROBINDO PHARMA (ITALIA) Srl	Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com
Moxifloxacina Aurobindo	AUROBINDO PHARMA (ITALIA) Srl	Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com
AVALOX (moxifloxacina)	BAYER SpA	italy.pharmacovigilance@bayer.com
CIPROXIN (ciprofloxacina)	BAYER SpA	italy.pharmacovigilance@bayer.com
CHINOCID (ciprofloxacina)	Bioakos Farma Laboratori S.R.L.	fabianaauricchio@clinpharma.it
Ciprofloxacina Bioindustria L.I.M.	BIOINDUSTRIA L.I.M. SpA	farmacovigilanza@pharmades.it
Levofloxacina Bioindustria L.I.M.	BIOINDUSTRIA L.I.M. SpA	farmacovigilanza@pharmades.it
EOXIN (ciprofloxacina)	C.T. LAB.FARMACEUTICO Srl	labct@gbpharmaservices.it
SINEFLOX (levofloxacina)	C.T. LAB.FARMACEUTICO Srl	labct@gbpharmaservices.it
QUINSAIR (levofloxacina)	CHIESI FARMACEUTICI SpA	farmacovigilanza@chiesi.com
Ciprofloxacina DOC Generici	DOC GENERICI Srl	farmacovigilanza@genericidoc.it
Levofloxacina DOC	DOC GENERICI Srl	farmacovigilanza@genericidoc.it
LEVOBAT (levofloxacina)	DYMALIFE PHARMACEUTICAL Srl	fabianaauricchio@clinpharma.it
MACAR (ciprofloxacina)	DYMALIFE PHARMACEUTICAL Srl	fabianaauricchio@clinpharma.it
Ciprofloxacina EG	EG SpA	farmacovigilanza@eglab.it
Levofloxacina EG	EG SpA	farmacovigilanza@eglab.it
Norfloxacina EG	EG SpA	farmacovigilanza@eglab.it
ARANDA (levofloxacina)	EG SpA	farmacovigilanza@eglab.it
KERAFLOX (prulifloxacina)	EG SpA	farmacovigilanza@eglab.it
EPIFLOXIN (levofloxacina)	EPIFARMA Srl	farmacovigilanza@epifarma.it
PROCIFLOR (ciprofloxacina)	EPIFARMA Srl	farmacovigilanza@epifarma.it
ALLGRAM (levofloxacina)	EURO-PHARMA Srl	europharma@gbpharma.it
KLEKTICA (levofloxacina)	FARTO Srl	fabianaauricchio@clinpharma.it
Oxa (Moxifloxacina)	FARTO Srl	fabianaauricchio@clinpharma.it
Ciprofloxacina Kabi	FRESENIUS KABI ITALIA Srl	farmacovigilanza@fki-srl.legalmail.it
Levofloxacina Kabi	FRESENIUS KABI ITALIA Srl	farmacovigilanza@fki-srl.legalmail.it
BOSIX (ciprofloxacina)	GENETIC SpA	phv@geneticspa.it
FINDATUR (levofloxacina)	GENETIC SpA	phv@geneticspa.it
GRAY (levofloxacina)	GENETIC SpA	phv@geneticspa.it
Ciprofloxacina Germed	GERMED PHARMA Srl	sfgroup@direnzofv.com
Levoflocina Germed	GERMED PHARMA Srl	sfgroup@direnzofv.com
LEVOXACIN (levofloxacina)	GLAXOSMITHKLINE SpA	medicalinformation@gsk.com
Ciprofloxacina Hikma	HIKMA FARMACEUTICA S.A.	portugaleupharmacovigilance@hikma.com
Levofloxacina Hikma	HIKMA FARMACEUTICA S.A.	portugaleupharmacovigilance@hikma.com
IBIXACIN (ciprofloxacina)	I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA	sruggieri@ibi-lorenzini.com
ALVAND (levofloxacina)	I.B.N. SAVIO Srl	development@ibnsavio.it
FLONTALEXIN (ciprofloxacina)	I.B.N. SAVIO Srl	development@ibnsavio.it

CIPERUS (ciprofloxacina)	IST.CHIM.INTERNAZ. RENDE Srl	giustinapassariello@clinpharma.it
LEMASIL (levofloxacina)	IST.CHIM.INTERNAZ. RENDE Srl	giustinapassariello@clinpharma.it
CHIMONO (lomefloxacina)	IST.LUSO FARMACO D'ITALIA SpA	farmacovigilanza@lusofarmaco.it
Ciprofloxacina Keironpharma	KEIRONPHARMA Srl	violadimarco@pec.it
Levofloxacina Keironpharma	KEIRONPHARMA Srl	violadimarco@pec.it
AGILEV (levofloxacina)	KONPHARMA Srl	pasquale.mosca@konpharma.it ; KONPHARMA@DIRENZOFV.COM
Ciprofloxacina KRKA	Krka, d.d., Novo mesto	krka@direnzofv.com
Levofloxacina KRKA	Krka, d.d., Novo mesto	krka@direnzofv.com
Moxifloxacina KRKA	Krka, d.d., Novo mesto	krka@direnzofv.com
Ciprofloxacina Alter	LABORATORI ALTER Srl	gruggiero@grupo-alter.com ; farmacovigilanza@grupo-alter.com
Levofloxacina Alter	LABORATORI ALTER Srl	gruggiero@grupo-alter.com ; farmacovigilanza@grupo-alter.com
CUSPIS (ciprofloxacina)	LANOVA FARMACEUTICI Srl	fabianaauricchio@clinpharma.it
FALEV (levofloxacina)	LANOVA FARMACEUTICI Srl	fabianaauricchio@clinpharma.it
MONOS (rufloxacina)	LANOVA FARMACEUTICI Srl	fabianaauricchio@clinpharma.it
LEVOXIGRAM (levofloxacina)	MAGIS FARMACEUTICI Srl	farmacovigilanza@magispharma.it
UNIQVIN (lomefloxacina)	MEDA PHARMA SpA	phvitaly@mylan.com
Quofenix (Delafloxacin)	A. Menarini IFR Srl	farmacovigilanza@menarini.it
Ciprofloxacina Mylan Generics	MYLAN SpA	phvitaly@mylan.com
Ciprofloxacina Mylan Generics Italia	MYLAN SpA	phvitaly@mylan.com
Levofloxacina Mylan	MYLAN SpA	phvitaly@mylan.com
Levofloxacina Mylan Generics Italia	MYLAN SpA	phvitaly@mylan.com
Ciprofloxacina PENZA	PENZA PHARMA SpA	farmacovigilanza@pensapharma.com
Levofloxacina PENZA PHARMA	PENZA PHARMA SpA	farmacovigilanza@pensapharma.com
Moxifloxacina PENZA	PENZA PHARMA SpA	farmacovigilanza@pensapharma.com
Ciprofloxacina Pharmacare	PHARMACARE Srl	pharmacare@direnzofv.com
TRISSIL (levofloxacina)	PIAM FARMACEUTICI SpA	piam@gbpharmaservices.it
Ciprofloxacina Ratiopharm	RATIOPHARM GMBH	Safety_PHVitaly@tevaitalia.it
GERBAT (ciprofloxacina)	RO-FARM.di DE MAIO SALVATORE&C	violadimarco@pec.it
BATIFLOX (levofloxacina)	S.F. GROUP Srl	sfgroup@direnzofv.com
BATTIZER (ciprofloxacina)	S.F. GROUP Srl	sfgroup@direnzofv.com
KINOX(ciprofloxacina)	S.F. GROUP Srl	sfgroup@direnzofv.com
ULLAX (ciprofloxacina)	S.F. GROUP Srl	sfgroup@direnzofv.com
Ciprofloxacina Sandoz	SANDOZ SpA	Drug_safety.italy@novartis.com
Levofloxacina Sandoz	SANDOZ SpA	Drug_safety.italy@novartis.com
Norfloxacina Sandoz	SANDOZ SpA	Drug_safety.italy@novartis.com
PRIXAR (levofloxacina)	SANOFI Srl	farmacovigilanza.italia@sanofi.com
TAVANIC (levofloxacina)	SANOFI Srl	farmacovigilanza.italia@sanofi.com
GENERFLON (ciprofloxacina)	SO.SE.PHARM Srl	farmacovigilanza@sosepharm.com
CHINOPLUS (prulifloxacina)	SPA (SOC.PRO.ANTIBIOTICI) SpA	farmacovigilanza@skillpharma.com
Ciprofloxacina Sun	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	fausta.viola@sunpharma.com
Levofloxacina Sun	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	fausta.viola@sunpharma.com
Ciprofloxacina Tecnigen	TECNIGEN Srl	salvatore.esposito@tecnigen.it ; dmed.fv@tecnimede.pt
Levofloxacina Tecnigen Italia	TECNIGEN Srl	salvatore.esposito@tecnigen.it ; dmed.fv@tecnimede.pt
Levofloxacina Teva	TEVA ITALIA Srl	Safety_PHVitaly@tevaitalia.it
Moxifloxacina Teva	TEVA ITALIA Srl	Safety_PHVitaly@tevaitalia.it
BASEMAR (ciprofloxacina)	WELCOME PHARMA SpA	farmacovigilanza@welcomepharma.com
Ciprofloxacina Zentiva	ZENTIVA ITALIA Srl	PV-Italy@zentiva.com
Levofloxacina Zentiva	ZENTIVA ITALIA Srl	PV-Italy@zentiva.com