



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 giugno 2018  
EMA/413844/2018  
Agenzia europea per i medicinali

## Sintesi dell'audizione pubblica dell'EMA sugli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici

svoltasi il 13 giugno 2018



## Contesto

Il 13 giugno 2018 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha tenuto un'audizione pubblica sul tema degli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per ascoltare le opinioni dei pazienti e del pubblico in generale sulla persistenza degli effetti indesiderati segnalati in relazione a questo gruppo di medicinali.

I chinoloni e i fluorochinoloni sono antibiotici sintetici utilizzati per combattere svariate infezioni batteriche. Disponibili nell'UE fin dal 1962, questo gruppo di antibiotici viene impiegato per trattare milioni di pazienti colpiti da infezioni batteriche, comprese le infezioni gravi o potenzialmente letali nonché quelle resistenti ad altri trattamenti.

Attualmente, i chinoloni e i fluorochinoloni sono utilizzati per oltre 120 indicazioni nell'UE, fra cui diversi tipi di infezioni delle vie urinarie, respiratorie, degli organi genitali, del tratto gastrointestinale, della pelle, delle ossa e delle articolazioni. I medicinali appartenenti a questa categoria somministrati con maggior frequenza sono ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina e ofloxacina.

Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha avviato un riesame di questa categoria di medicinali a seguito delle segnalazioni di effetti indesiderati gravi, di lunga durata che interessano principalmente muscoli, tendini, articolazioni e il sistema nervoso. Tali segnalazioni comprendevano anche disabilità e dolore a lungo termine invalidanti. Sebbene, di per sé, gli effetti indesiderati fossero noti, il presente riesame valuta la persistenza e la natura di lunga durata di tali effetti nonché le ripercussioni sulla vita dei pazienti.

Data la gravità degli effetti indesiderati, Melanie Carr, capo della divisione Parti interessate e comunicazione dell'EMA, ha osservato nel suo discorso di benvenuto che "questa audizione pubblica è particolarmente importante perché ci consente di tenere conto del vostro parere sui rischi associati a tali medicinali e di vagliare le opzioni per un'azione normativa in un più ampio contesto di sanità pubblica".

Sessantanove partecipanti si sono recati di persona presso gli uffici dell'EMA a Londra (o hanno telefonato), tra cui 40 pazienti e rappresentanti dei pazienti, 14 operatori sanitari ed esponenti del mondo accademico, 13 rappresentanti del settore farmaceutico nonché inviati dei mezzi di comunicazione. Molti altri membri del pubblico che non hanno potuto partecipare hanno inviato le loro [osservazioni per iscritto](#), che saranno prese in considerazione durante il riesame.

L'audizione è stata presieduta da June Raine, presidente del PRAC (comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza); Eva Jirsová, relatrice del PRAC (valutatore responsabile), ha presentato l'argomento e ulteriori indicazioni sono state fornite da Juan Garcia-Burgos, capo della divisione Impegno pubblico dell'EMA.

L'audizione è stata trasmessa in diretta e una sua registrazione è disponibile sul [sito web dell'EMA](#).

### Domande rivolte ai partecipanti

- Qual è il vostro parere sul ruolo dei chinoloni e dei fluorochinoloni nel trattamento delle infezioni?
- Che cosa ne pensate dei rischi connessi alla somministrazione di chinoloni e fluorochinoloni?
- A vostro avviso, quali ulteriori misure si potrebbero adottare per ottimizzare l'uso sicuro di chinoloni e fluorochinoloni?

## Sintesi delle questioni sollevate

I pazienti hanno descritto sintomi invalidanti dopo il trattamento con antibiotici chinolonici e fluorochinolonici, fra cui dolore e disabilità persistenti per diversi anni; alcuni hanno riferito solo miglioramenti limitati nel tempo. Inoltre, alcuni pazienti non possono più lavorare o fare esercizio fisico e coltivare passatempi attivi o persino svolgere attività quotidiane come ad esempio allacciarsi le scarpe o abbottonarsi una camicia; alcuni hanno dolori costanti, con sintomi che colpiscono diversi muscoli e tendini. In linea generale, i problemi legati ai tendini hanno riguardato più di un tendine, a differenza di molti altri disturbi di questo tipo che solitamente ne interessano uno solo. Ulteriori sintomi includono disturbi dell'umore e altri effetti sulla salute mentale nonché sul cuore. Tali effetti indesiderati sono stati segnalati da pazienti che hanno assunto medicinali per bocca o per iniezione e sono stati ricondotti anche a medicinali somministrati sotto forma di gocce per le orecchie e per gli occhi.

In molti casi, i chinoloni e i fluorochinoloni erano stati prescritti per infezioni lievi o impiegati per prevenire eventuali infezioni. Numerosi pazienti hanno continuato ad assumere questi medicinali durante la persistenza dei sintomi riferiti, ignari di un possibile collegamento con le terapie cui erano sottoposti. Inoltre, alcuni pazienti hanno segnalato un peggioramento dei sintomi dopo l'assunzione, in un secondo momento, di antidolorifici FANS o steroidi.

Un argomento ricorrente era il fatto che i medici stessi non fossero a conoscenza dei possibili effetti indesiderati. Molti pazienti non sono stati informati sui rischi e hanno dichiarato di non essere ascoltati quando riferivano un possibile nesso con le terapie che stavano seguendo. Mentre alcuni medici erano a conoscenza dei sintomi che interessano il tendine di Achille, molti non conoscevano, non riconoscevano o non riferivano altri effetti indesiderati che potevano avere un nesso con la somministrazione di chinoloni e fluorochinoloni.

In assenza di risposte da parte degli operatori sanitari, i pazienti hanno dovuto fare affidamento sulle informazioni reperite su Internet per comprendere i sintomi avvertiti.

### Principali punti sollevati

- Sono stati osservati sintomi invalidanti e di ampia portata.
- I pazienti non sono stati informati in merito ai rischi.
- In generale, gli operatori sanitari non conoscevano la portata e la gravità dei potenziali sintomi, ad eccezione dei disturbi del tendine d'Achille.

Tutti i pazienti hanno convenuto sulla necessità di applicare rigorose restrizioni all'uso di antibiotici chinolonici e fluorochinolonici. I pazienti hanno dichiarato che tali medicinali dovrebbero essere utilizzati solo in situazioni di vita o di morte – quando nessun'altro medicinale si rivela efficace – o per infezioni molto gravi confermate da test di laboratorio. A loro avviso, i pazienti dovrebbero anche prestare consapevolmente il loro consenso prima del trattamento. La minoranza dei pazienti si è dichiarata favorevole a un divieto assoluto di questi medicinali e alcuni di loro si sono espressi a favore di un uso esclusivo in ambito ospedaliero.

I pazienti hanno chiesto un migliore riconoscimento dei modelli di tossicità per quanto riguarda chinoloni e fluorochinoloni (talvolta anche detti "sindrome da disabilità associata ai fluorochinoloni"). Hanno anche invocato una migliore istruzione degli operatori sanitari, anche durante la formazione medica quando affrontano per la prima volta lo studio di questa categoria di medicinali. Quasi tutti i

pazienti hanno dichiarato che non avrebbero assunto i medicinali se avessero saputo dell'entità dei potenziali rischi e se tali rischi fossero stati correttamente descritti nei fogli illustrativi.

Altri partecipanti, tra cui operatori sanitari ed esponenti del mondo accademico, hanno fatto appello a ricerche più approfondite – fra cui ricerche genetiche – per stabilire i meccanismi precisi attraverso i quali i medicinali causano tali effetti indesiderati, determinare in che modo colpiscono popolazioni diverse e quantificare l'entità complessiva del rischio.

I pazienti e gli operatori sanitari hanno rilevato la necessità di migliorare la gestione dei pazienti colpiti dagli effetti indesiderati e di riunire esperti provenienti da diversi settori per far fronte ai sintomi di vasta portata. Inoltre, a loro avviso, la prescrizione di questi medicinali dovrebbe essere soggetta a controlli migliori e si dovrebbero introdurre "indicatori di allerta" affinché i pazienti colpiti da tali effetti indesiderati sappiano quando sospendere il trattamento immediatamente e tali medicinali non siano più prescritti a questi soggetti. I pazienti e gli operatori sanitari hanno inoltre sottolineato l'importanza dei test microbici per assicurarsi che i medicinali siano somministrati solo se necessario.

Un'altra questione sollevata è stata la reazione agli alimenti, che secondo i pazienti dovrebbe essere oggetto di ulteriori indagini. Alcuni pazienti hanno descritto un peggioramento dei sintomi dopo l'ingestione di determinati alimenti, fra cui carne e pesce, manifestando preoccupazione circa la potenziale esposizione ai chinoloni e ai fluorochinoloni utilizzati per trattare gli animali di allevamento.

Infine, un rappresentante di una ditta farmaceutica che commercializza questa classe di antibiotici, ha riconosciuto la necessità di migliorare le informazioni sul rischio di questi medicinali nelle rispettive informazioni sul prodotto, in particolare nei fogli illustrativi.

## Proposte

- Limitare l'impiego di chinoloni e fluorochinoloni alle situazioni in cui non esistono alternative.
- Migliorare l'istruzione degli operatori sanitari (anche durante la formazione in medicina).
- Migliorare la gestione dei pazienti interessati dagli effetti indesiderati (tenendo conto dei sintomi di ampia portata).
- Migliorare la comunicazione sulla tossicità dei chinoloni e dei fluorochinoloni, compresi i possibili fattori di rischio, e aggiungere ulteriori dati nelle informazioni sul prodotto, incluso il foglio illustrativo.
- Promuovere la ricerca sui meccanismi che scatenano gli effetti indesiderati, compresa la ricerca genetica.
- Valutare in che modo determinati alimenti incidono sui sintomi, in particolare le carni trattate con chinoloni e fluorochinoloni.

## Prossime fasi

Nel concludere l'audizione, il dott. Raine ha elogiato le coraggiose testimonianze dei pazienti e degli altri partecipanti. "Più di qualsiasi altra cosa, dobbiamo ripristinare la catena di fiducia", ha osservato, aggiungendo che una delle cose più difficili per i pazienti affetti da tali sintomi debilitanti era il mancato riconoscimento della situazione in cui si trovano.

Il PRAC rifletterà adesso su tutti i punti di vista espressi nel corso dell'audizione, comprese le comunicazioni scritte, e ne terrà conto nel valutare le proprie raccomandazioni sull'impiego di questi

antibiotici. Le raccomandazioni saranno quindi inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) – responsabile delle questioni riguardanti questa materia – che adotterà il parere dell’Agenzia. La fase finale della procedura di revisione è l’adozione da parte della Commissione europea di una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell’UE.

L’EMA desidera esprimere le sua più viva gratitudine a tutti coloro che hanno contribuito a questa audizione pubblica.

## **Elenco degli interlocutori**

### **Pubblico generale (rappresentanti dei pazienti, assistenti, famiglie)**

Interlocutore 1:

Elizabeth Carmouche, Belgio

Interlocutore 2:

Manex Bettan Arguinzoniz, Spagna

Interlocutore 3:

Richard Cooknell, Regno Unito

Interlocutore 4:

Markus Hamedinger, Austria

Interlocutore 5:

Miriam Knight, Assistenza sulla tossicità dei chinoloni, Regno Unito

Raymond Miller, Assistenza sulla tossicità dei chinoloni, Regno Unito

Geoffrey Robinson, Vittime della tossicità dei fluorochinoloni in Europa

Interlocutore 6:

Julie Le Normand, Francia

Interlocutore 7:

Elsa Leitão, Germania

Interlocutore 8:

Jaroslawn Linka, Polonia

Interlocutore 9:

Andrea Noya, Italia

Interlocutore 10:

Joshua Sutton, Regno Unito

Interlocutore 11:

Miriam van Staveren, Paesi Bassi

Interlocutore 12 (al telefono):

John Crowley, Lussemburgo

Interlocutore 13 (al telefono):

Enikő Pongrácz, Ungheria

### **Ditte farmaceutiche**

Interlocutore 14:

Leo Plouffe, Bayer AG

### **Operatori sanitari ed esponenti del mondo accademico**

Interlocutore 15:

Jamie Wilkinson, Gruppo farmaceutico dell'Unione europea (PGEU)

Interlocutore 16:

Graham Bothamley, Società europea di pneumologia (ERS)

Interlocutore 17:

Mary McCarthy, Associazione europea dei medici generici (UEMO)

Interlocutore 18:

Neal L Millar, Istituto di malattie infettive, immunitarie e infiammatorie, Università di Glasgow, Regno Unito

Interlocutore 19:

Ber Oomen, Organizzazione europea infermieri specializzati (ESNO)

Interlocutore 20:

Paul Tulkens, Istituto di ricerca farmacologica di Lovanio, Belgio

Interlocutore 21:

Florian Wagenlehner, Associazione europea di urologia (EAU)

### **Interventi aggiuntivi**

Dal momento che il tempo lo permetteva, il presidente ha invitato altri partecipanti a prendere la parola. Stephanie Fowler, Elizabeth Pyne (a nome di suo figlio), Deborah Kinrade e David Morison hanno espresso le loro opinioni.

Nigel Stacey ha formulato le proprie osservazioni dopo l'interruzione della videoregistrazione. Ha parlato della necessità di migliorare i fogli illustrativi per tener conto di coloro che potrebbero non essere in grado di comprenderne il testo.

## Note

---

1. La base giuridica per le audizioni pubbliche è l'articolo 107 undecies della direttiva 2001/83/CE della [legislazione in materia di farmacovigilanza](#), che offre al PRAC la possibilità di organizzare audizioni pubbliche per le revisioni della sicurezza effettuate dal comitato a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, e degli articoli 31 o 107 decies della direttiva 2001/83/CE.
2. Le audizioni pubbliche si tengono in base a una valutazione dei singoli casi, qualora il comitato stabilisca che raccogliere i pareri del pubblico potrebbe apportare un valore aggiunto a tale valutazione, oltre agli altri canali per coinvolgere i portatori di interesse quali le comunicazioni di questi ultimi o l'inclusione di pazienti e operatori sanitari in riunioni di esperti.
3. Le audizioni pubbliche sono condotte conformemente al [regolamento interno](#) per le audizioni pubbliche.
4. Maggiori informazioni sul riesame in corso degli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici sono disponibili su una [pagina web dedicata](#).
5. Maggiori informazioni sul lavoro dell'Agenzia europea per i medicinali sono reperibili sul suo sito web: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).