

Allegato IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Fluorochinoloni e chinoloni (di seguito denominati "(fluoro)chinoloni") costituiscono una classe di agenti antibatterici sintetici utilizzati nella prassi clinica sin dal 1961. Le prime sostanze di questa classe (a partire dall'acido nalidixico) non sono fluorurate, possiedono solo uno spettro ristretto di attività nei confronti dei batteri Gram-negativi e sono state generalmente sostituite nelle prassi cliniche da antibiotici più recenti. Le più recenti (a partire da norfloxacina) possiedono uno spettro di attività sempre più ampio; sono fluorurate al carbonio in posizione C-6 della loro struttura ad anello di base, da qui i cosiddetti fluorochinoloni. Queste sostanze inibiscono la sintesi del DNA batterico attraverso il legame agli enzimi topoisomerasi intracellulari e la formazione di complessi farmaco-enzima-DNA.

La presente procedura di deferimento alla farmacovigilanza è incentrata sull'esame dell'impatto di reazioni avverse (Adverse Drug Reaction, ADR) di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili sul rapporto rischi/benefici di prodotti contenenti chinoloni e fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio e sulla necessità di adeguate attività di minimizzazione del rischio.

Sebbene tali ADR siano già incluse nelle informazioni sul prodotto dell'UE di chinoloni e fluorochinoloni, la gravità e la persistenza di queste ADR note non sono state ancora valutate sistematicamente nell'UE.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 16 ottobre 2018 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati per i medicinali contenenti (fluoro)chinoloni per quanto riguarda le ADR di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili, comprese le risposte presentate per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché gli esiti delle consultazioni del gruppo di lavoro sulle malattie infettive. Inoltre, nel corso di un'audizione pubblica, il PRAC ha valutato le opinioni delle organizzazioni di pazienti, delle famiglie, dei pazienti, degli assistenti, nonché degli operatori sanitari. Il PRAC ha anche esaminato tutti i dati presentati dalle diverse parti interessate, prima e dopo l'audizione pubblica.

La valutazione dei dati post-immissione in commercio spontanei e provenienti dalla letteratura unitamente alla valutazione delle informazioni cliniche e non cliniche disponibili relative ai possibili meccanismi sottostanti le ADR di lunga durata, invalidanti e potenzialmente permanenti ha fornito prove sufficienti a sostegno della relazione causale tra (fluoro)chinoloni e ADR potenzialmente invalidanti.

I fattori di rischio associati alla comparsa delle ADR valutate restano una delle principali incertezze e dovrebbe essere ulteriormente effettuato un altro esame dei fattori di rischio. Le parti interessate competenti, tra cui il mondo accademico e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sono invitate a svolgere ulteriori ricerche che potrebbero ulteriormente caratterizzare dette reazioni avverse invalidanti. Le ricerche dovrebbero incentrarsi sulle attuali lacune e incertezze nella conoscenza, compresi in via non limitativa i fattori di rischio associati a tali specifiche ADR, i relativi trattamenti, l'identificazione di possibili biomarcatori per prevedere dette ADR e i meccanismi d'azione sottostanti che possono condurre alle rispettive reazioni.

I (fluoro)chinoloni sono stati approvati nell'UE per una varietà di indicazioni: oltre cento indicazioni di varie granularità. Ai fini del presente esame, le indicazioni sono raggruppate in intestazioni/termini di interesse che tengano conto di tutti i dati disponibili, in particolare l'impatto delle reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili sul rapporto rischi/benefici di queste indicazioni:

- Categoria 1: la natura recentemente identificata dei timori sulla sicurezza non modifica sostanzialmente il rapporto rischi/benefici esistente e non è giustificata alcuna modifica all'indicazione.
- Categoria 2: il timore sulla sicurezza di recente identificazione richiede una limitazione dell'uso di (fluoro)chinoloni in queste indicazioni.
- Categoria 3: il timore sulla sicurezza di recente identificazione modifica il rapporto rischi/benefici in senso negativo e queste indicazioni devono essere cancellate.
- Categoria 4: le indicazioni sono considerate troppo generiche alla luce delle prove disponibili e relative ad alcune (sotto)indicazioni menzionate nelle precedenti categorie 1, 2 o 3. Queste indicazioni devono essere modificate. Altre indicazioni sono state giudicate erroneamente formulate in termini medici e devono essere eliminate o sostituite da termini medici precisi.

Categoria 1: nessuna modifica delle indicazioni

Nelle indicazioni di categoria 1, è stato ritenuto che il timore sulla sicurezza di recente identificazione (reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili) abbia un impatto limitato sul rapporto rischi/benefici di tutti i prodotti contenenti chinoloni/fluorochinoloni. Il rapporto rischi/benefici rimane positivo e la relativa variazione incrementale non garantisce alcuna modifica all'indicazione.

Tabella 1 – Indicazioni di categoria 1: nessuna modifica delle indicazioni

Intestazione dell'indicazione
Infezioni complicate delle vie urinarie/pielonefrite
Prostatite, orchiepididimite
Uretrite e cervicite
Infezioni dell'apparato genitale/ginecologiche
Infezioni polmonari croniche da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in pazienti adulti affetti da fibrosi cistica
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica o nelle bronchiectasie
Polmonite acquisita in comunità
Polmonite da batteri Gram-negativi
Tubercolosi
Sinusite cronica
Otite esterna maligna
Otite media suppurativa cronica
Infezioni complicate della cute e delle strutture cutanee / Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
Infezioni gastrointestinali
Infezioni osteoarticolari
Infezioni intra-addominali
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i>
Carbonchio da inalazione (profilassi postesposizione e trattamento curativo)
Infezione in pazienti immunocompromessi

Per le indicazioni che rientrano nella presente categoria 1, il PRAC ha ritenuto che i benefici superino i rischi, in particolare il rischio identificato di insorgenza di reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili. Ciò tiene conto della gravità delle malattie interessate, delle loro possibili gravi complicanze tra cui la prevenzione di manifestazioni di lesioni anatomiche o funzionali irreversibili, la favorevole distribuzione tissutale dei (fluoro)chinoloni e la specificità del patogeno interessato dallo spettro microbiologico dei (fluoro)chinoloni.

Pertanto, il PRAC è giunto alla conclusione che tali indicazioni debbano essere mantenute.

Tuttavia, per quanto riguarda la pefloxacina, il PRAC ha ritenuto che alcune delle indicazioni summenzionate nella tabella 1 debbano essere limitate come riportato di seguito.

- Sinusite cronica (CRS)

La rinosinusite costituisce un gruppo di disturbi caratterizzati da infiammazione della mucosa del naso e dei seni paranasali. La CRS è principalmente causata dai seguenti patogeni: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobi e *Chlamydia spp.* Considerati la scarsa suscettibilità pneumococcica della pefloxacina e i potenziali rischi, il PRAC è giunto alla conclusione che l'uso di pefloxacina nel trattamento delle esacerbazioni acute della sinusite cronica deve essere limitato ai pazienti nei quali non si ritiene opportuno l'uso di altri agenti antibatterici per il trattamento di questi infezioni (opzione di ultima linea).

- Infezioni intra-addominali

Considerata la copertura insufficiente dei patogeni coinvolti in queste infezioni, il PRAC è giunto alla conclusione che l'uso di pefloxacina deve essere limitato ai pazienti nei quali si ritiene non appropriato l'uso di altri agenti antibatterici per il trattamento di queste infezioni (opzione di ultima linea).

Inoltre, per quanto riguarda la pefloxacina, il PRAC ha ritenuto che alcune delle indicazioni summenzionate nella tabella 1 debbano essere eliminate come riportato di seguito.

Pefloxacina

- Prostatite acuta e cronica, comprese le forme gravi

Il ruolo della pefloxacina nel trattamento della prostatite batterica è considerato non dimostrato. In caso di patogeni atipici sessualmente trasmessi, quali *Mycoplasma hominis* e *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum*, l'attività antimicrobica di pefloxacina è ridotta (Gonzales and Henwood 1989). A prescindere da ciò, i dati disponibili mostrano una scarsa attività antimicrobica di pefloxacina nei confronti di *Pseudomonas* (King and Phillips 1986) e non sono disponibili dati aggiornati sulla suscettibilità della pefloxacina in quanto il comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) non ha definito i breakpoint clinici per la pefloxacina (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacina_rationale_1.9.pdf). Dunque, il ruolo attuale della pefloxacina per la gestione della prostatite batterica e i benefici dell'uso della pefloxacina nel trattamento di queste infezioni non sono noti. Pertanto, il rapporto rischi/benefici della presente indicazione è ritenuto negativo per la pefloxacina.

- Esacerbazioni di infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica

Nei pazienti affetti da fibrosi cistica, il patogeno prevalente che causa le infezioni broncopolmonari è *Pseudomonas aeruginosa*. Le specie *Streptococcus* hanno solo una moderata sensibilità alla pefloxacina, con valori di MIC90 compresi tra 3,1 e 32 mg/L (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1989; 37(5):628-68). La scarsa attività antimicrobica della pefloxacina nei confronti dello specifico patogeno dell'indicazione ne preclude l'uso nella

presente indicazione in quanto vi è un elevato rischio di copertura inadeguata e di sviluppo di resistenza. L'attuale ruolo della pefloxacina per il trattamento della presente indicazione è ritenuto non accertato. Pertanto, il rapporto rischi/benefici della presente indicazione è ritenuto negativo per la pefloxacina.

- Pielonefrite acuta non complicata

I patogeni associati alla pielonefrite sono costituiti principalmente da *E. coli* (dal 75 % al 95 %), con altre specie occasionali di *enterobatteriacee*, come *P. mirabilis* e *K. pneumoniae*, e di *Staphylococcus*. Non sono disponibili dati aggiornati (ad esempio in relazione all'attuale prevalenza della resistenza negli enterobatteri e in altri batteri Gram-negativi) per quanto riguarda l'attività antimicrobica di pefloxacina, in quanto l'EUCAST non ha definito dei breakpoint clinici.

L'attività antimicrobica della pefloxacina nei confronti di ceppi batterici pertinenti per la presente indicazione è ridotta (Hoogkamp-Korstanje 1997). Inoltre, la pefloxacina presenta una bassa escrezione urinaria (34 % della dose di pefloxacina incluso il suo metabolita attivo norfloxacin) (Naber 2001). Pertanto, il rapporto rischi/benefici nell'uso di pefloxacina nella presente indicazione è negativo.

- Otite esterna maligna

L'otite esterna maligna (OEM), nota anche come otite esterna necrotizzante, è un'infezione batterica invasiva grave che coinvolge il canale uditivo esterno e la base del cranio. Quasi il 95 % dei casi di OEM segnalati nella letteratura sono attribuiti a *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Si fa presente che la pefloxacina ha una scarsa attività antimicrobica nei confronti di *P. aeruginosa*, dunque i benefici sono molto limitati. Pertanto, il rapporto rischi/benefici nell'uso di pefloxacina nella presente indicazione è negativo.

Categoria 2: indicazioni da limitare

Per le indicazioni che rientrano nella categoria 2, il rapporto rischi/benefici è ritenuto influenzato dal summenzionato timore sulla sicurezza in considerazione dei benefici dei (fluoro)chinoloni nelle malattie interessate, nonché della gravità limitata di alcune di queste condizioni e quindi l'uso nelle presenti indicazioni deve essere limitato.

Tabella 2 – Indicazioni di categoria 2

Intestazione dell'indicazione
Cistite non complicata <ul style="list-style-type: none">• Cistite acuta semplice non complicata• Cistite acuta nelle donne• Cistite acuta semplice non complicata nelle donne adulte in pre-menopausa• Cistite ricorrente nelle donne• Infezione acuta non complicata della basse vie urinarie (cistite semplice)
Esacerbazione acuta della malattia polmonare ostruttiva cronica inclusa bronchite cronica

<ul style="list-style-type: none"> • Esacerbazione acuta della malattia polmonare ostruttiva cronica inclusa bronchite cronica • Esacerbazioni acute della bronchite cronica • Esacerbazione della malattia polmonare ostruttiva cronica
Sinusite batterica acuta <ul style="list-style-type: none"> • Sinusite acuta • Sinusite batterica acuta
Otite media acuta

Per queste indicazioni, i medicinali contenenti (fluoro)chinoloni devono essere utilizzati solo quando si ritiene non appropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di dette infezioni.

La raccomandazione per la limitazione all'ultima linea si basa su quanto riportato di seguito.

Cistite non complicata

Sulla base dell'esame dei dati scientifici a disposizione, i casi di cistite non complicata sono stati sovente descritti come autolimitanti. Il recente studio di Gágyor et al (2015) ha mostrato che due terzi delle donne con infezione non complicata delle vie urinarie trattata con ibuprofene si è ristabilito senza antibiotici. Tuttavia, la mancanza di sollievo dai sintomi e il rischio di complicanze (in particolare la pielonefrite) sono risultati più elevati nel gruppo non trattato con antibiotici. Le linee guida europee esaminate non prendono in considerazione un'opzione di terapia non antibatterica delle infezioni delle vie urinarie. L'uso inappropriato di (fluoro)chinoloni è associato a una resistenza batterica di rapida evoluzione nei confronti di questi agenti (*Comitato sulle malattie infettive 2006; Murray and Baltimore 2007*).

Si ritiene che la cistite non complicata costituisca un'indicazione non grave, non pericolosa per la vita, per la quale i rischi potenziali superano i benefici quando si usano i (fluoro)chinoloni come trattamento di prima linea. Pertanto, il rapporto rischi/benefici nell'indicazione di cistite non complicata è ritenuto modificato e i (fluoro)chinoloni devono essere usati solo in pazienti che non dispongono di alternative terapeutiche.

Esacerbazione acuta della bronchite cronica e della malattia polmonare ostruttiva cronica

Prendendo in considerazione i dati sull'efficacia, il rischio di sviluppare resistenza e il profilo di rischio dei (fluoro)chinoloni unitamente al recente rischio di ADR di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili, si è giunti alla conclusione che il rapporto rischi/benefici rimane invariato solo negli episodi gravi di esacerbazione acuta della bronchite cronica e di malattia polmonare ostruttiva cronica o laddove altre opzioni terapeutiche non siano efficaci o tollerabili. L'uso di (fluoro)chinoloni non è giustificato negli episodi da lievi a moderati che dispongono di alternative terapeutiche.

Nel complesso, il rapporto rischi/benefici nell'indicazione di esacerbazione acuta della bronchite cronica e di malattia polmonare ostruttiva cronica è ritenuto positivo solo nei pazienti che non dispongono di alternative terapeutiche.

Rinosinusite batterica acuta

In genere, la rinosinusite batterica acuta è un'infezione non grave associata a elevati tassi di guarigione spontanea (90 %). Circa l'80 % dei casi di rinosinusite che si verificano nella prassi clinica sono di origine virale e solo una percentuale trascurabile di questi (vale a dire lo 0,5-2 %) evolve in infezione batterica (*Gwaltney 1996*).

Per quanto riguarda l'elevato tasso di successo nei pazienti trattati con placebo e la gravità di forma lieve della sinusite nella maggior parte dei casi, i benefici degli antibiotici devono essere attentamente soppesati rispetto all'insorgenza di reazioni avverse e al potenziale rischio di selezione della resistenza.

Pertanto, in considerazione del rischio legato all'uso di (fluoro)chinoloni, compreso il rischio di gravi ADR di lunga durata, invalidanti e potenzialmente permanenti, i (fluoro)chinoloni devono essere usati solo quando si ritiene non appropriato l'uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di infezioni da rinosinusite batterica acuta.

Otite media acuta (OMA)

L'OMA è considerata una malattia multifattoriale e polimicrobica, che di solito insorge come complicanza dell'infezione virale delle vie respiratorie superiori (Marom et al 2012). Essendo una delle malattie pediatriche più comuni e avendo un tasso di guarigione spontanea superiore all'80 %, l'OMA potrebbe essere considerata come un'infezione non grave e, nella maggior parte dei casi, autolimitata. La terapia con (fluoro)chinoloni potrebbe essere utile nei pazienti affetti da episodi ricorrenti e/o non responsivi di OMA causata da agenti eziologici multiresistenti, laddove altri antibiotici convenzionali potrebbero non essere efficaci.

Pertanto, in considerazione del rischio legato all'uso di (fluoro)chinoloni, tra cui il rischio di ADR di lunga durata, invalidanti o potenzialmente permanenti, il rapporto rischi/benefici complessivo nell'indicazione di otite media (acuta) è modificato e i medicinali devono essere utilizzati unicamente in pazienti che non dispongono di alternative terapeutiche.

Categoria 3: cancellazione delle indicazioni

Si ritiene che le indicazioni rientranti nella categoria 3 presentino un rapporto rischi/benefici negativo, tenuto conto del summenzionato timore sulla sicurezza e dei limitati benefici dei (fluoro)chinoloni nelle malattie interessate.

Tabella 3 – Indicazioni di categoria 3

Intestazione dell'indicazione
Faringite-Tonsillite <ul style="list-style-type: none">• Faringite• Tonsillite
Laringite
Bronchite acuta
Profilassi della diarrea del viaggiatore <ul style="list-style-type: none">• Profilassi della gastroenterite infettiva (diarrea del viaggiatore)• Prevenzione della diarrea del viaggiatore
Preparazioni preoperatorie per otite cronica colesteatomatosa e otite cronica con diffusione ossea
Setticemia
Decontaminazione selettiva del tratto gastrointestinale in pazienti con sistema immunitario compromesso

Intestazione dell'indicazione
<p>Prevenzione delle esacerbazioni in donne con infezioni ricorrenti delle vie urinarie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilassi delle infezioni urinarie ricorrenti, frequenti • Profilassi a lungo termine di infezioni urinarie ricorrenti • Profilassi delle infezioni delle vie urinarie frequentemente recidive • Prevenzione delle infezioni sistemiche delle vie urinarie • Profilassi delle infezioni sistemiche delle vie urinarie
<p>Prevenzione dell'infezione nelle procedure chirurgiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilassi dopo chirurgia o interventi all'apparato urogenitale <ul style="list-style-type: none"> ○ Profilassi dopo chirurgia o interventi all'apparato urogenitale ○ Profilassi delle infezioni urinarie ricorrenti, a seguito di intervento transuretrale o biopsia della prostata transrettale
Infezioni vaginali
Meningite
Infezione del liquido cerebrospinale
Endocardite
Polmonite nosocomiale
Otite esterna

Per tali indicazioni, la raccomandazione per la cancellazione dell'indicazione si basa su quanto riportato di seguito.

Faringite-Tonsillite

Sulla base dei dati disponibili, circa il 90 % dei casi di faringite e il 70 % dei casi di tonsillite negli adulti e nei bambini sono di origine virale (Zoorob et al 2012). Per quanto riguarda i casi di faringite dall'eziologia batterica, *Streptococcus pyogenes* è il patogeno più comune che causa la faringite batterica acuta.

I (fluoro)chinoloni non coprono a sufficienza lo spettro dei patogeni che vengono comunemente individuati nei pazienti con faringite e/o tonsillite. Inoltre, è necessario prendere in considerazione la crescente resistenza ai (fluoro)chinoloni e l'eventualità di ADR invalidanti in quest'affezione per lo più non grave. Il rapporto rischi/benefici dell'uso di (fluoro)chinoloni nella faringite e/o nella tonsillite di origine batterica è quindi ritenuto negativo.

Laringite

La laringite infettiva è principalmente una malattia virale autolimitante (causata da virus parainfluenzale, influenzale, rinovirus e adenovirus) che non risponde alla terapia antibiotica (Higgins, 1974). Prendendo in considerazione la prevalente eziologia virale della laringite, la sua natura per lo più autolimitante, la crescente resistenza di microrganismi comuni ai (fluoro)chinoloni e il rischio

identificato di insorgenza di reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili, il rapporto rischi/benefici dell'uso di (fluoro)chinoloni nella laringite è ritenuto negativo.

Bronchite acuta

In generale, la maggior parte delle infezioni bronchiali è di origine virale. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis* sono stati isolati dai campioni di espettorato fino nel 45 % dei pazienti affetti da bronchite acuta (Macfarlane et al. 1993), ma il loro ruolo è difficile da caratterizzare a causa della potenziale colonizzazione orofaringea in individui sani (Laurenzi et al. 1961; Smith and Lockwood 1986).

Secondo le prove attuali e in linea con gli orientamenti europei (Woodhead et al. 2005, 2011), i benefici dell'uso di antibiotici per la bronchite acuta in individui altrimenti sani sono modesti.

Prendendo in considerazione l'eziologia frequentemente virale della bronchite acuta, la sua natura per lo più autolimitante, la crescente resistenza di microrganismi comuni ai (fluoro)chinoloni e il potenziale rischio di ADR invalidanti, il rapporto rischi/benefici dell'uso di (fluoro)chinoloni nella bronchite acuta è ritenuto negativo.

Profilassi della diarrea del viaggiatore

La maggior parte dei casi di diarrea del viaggiatore è autolimitante e si risolve spontaneamente entro 3-5 giorni. La profilassi antibiotica non è raccomandata per la maggior parte dei viaggiatori (Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie 2017, Hill et al. 2006, Public Health Agency of Canada 2015, Riddle et al 2016). Sulla base della valutazione delle linee guida e dei documenti di sintesi disponibili, la profilassi della diarrea del viaggiatore deve essere limitata ai soli viaggiatori a breve termine ad alto rischio.

Sulla base della crescente resistenza di microrganismi patogeni ai (fluoro)chinoloni, l'associazione di (fluoro)chinoloni alla diarrea da *C. difficile*, i loro altri rischi noti oltre al rischio di ADR rare, sebbene persistenti e invalidanti, il rapporto rischi/benefici dei (fluoro)chinoloni nella profilassi della diarrea del viaggiatore è ritenuto negativo.

Preparazioni preoperatorie per otite cronica colesteatomatosa e otite cronica con diffusione ossea

In generale, i benefici della profilassi antibiotica sistemica nella chirurgia dell'orecchio pulita-contaminata non sono attualmente sufficientemente documentati e i benefici rispetto agli antibiotici topici non sono dimostrati. I problemi legati all'uso di (fluoro)chinoloni nella profilassi chirurgica devono sempre essere presi in considerazione, tra cui lo sviluppo e la disseminazione di patogeni resistenti nonché l'insorgenza di reazioni avverse dovute ai (fluoro)chinoloni, incluso il rischio di ADR potenzialmente invalidanti. Considerato quanto sopra, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei (fluoro)chinoloni nelle preparazioni preoperatorie per otite cronica colesteatomatosa e otite cronica con diffusione ossea sia negativo.

Setticemia

La setticemia è una malattia grave e pericolosa per la vita, associata a elevata mortalità. Nel complesso, la setticemia è aspecifica e generalmente si tratta di un'affezione secondaria (una conseguenza) di un'infezione primaria. La terapia deve essere mirata all'infezione primaria tenuto conto delle caratteristiche PK/PD del trattamento e della sede dell'infezione. Pertanto, la setticemia non è accettabile come indicazione autonoma secondo la Nota di orientamento (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Dunque, l'indicazione relativa alla setticemia deve essere cancellata.

Il rapporto rischi/benefici dell'uso di (fluoro)chinoloni nella setticemia come indicato è ritenuto negativo e l'indicazione deve essere cancellata.

Decontaminazione selettiva del tratto gastrointestinale in pazienti con sistema immunitario compromesso

Per quanto riguarda l'indicazione "Decontaminazione selettiva del tratto gastrointestinale in pazienti con sistema immunitario compromesso", i benefici dell'uso di (fluoro)chinoloni sono estremamente limitati. Di fatto, il PRAC non ha potuto riconoscere alcuna prova concreta circa l'efficacia dell'uso di (fluoro)chinoloni nella presente indicazione. Sulla base della mancanza di prove scientifiche circa l'efficacia e della raccomandazione del gruppo di lavoro sulle malattie infettive, il rapporto rischi/benefici dell'uso di (fluoro)chinoloni nella "Decontaminazione selettiva del tratto gastrointestinale in pazienti con sistema immunitario compromesso" è ritenuto negativo.

Prevenzione delle esacerbazioni in donne con infezioni delle vie urinarie (IVU) ricorrenti

Le IVU ricorrenti sono comuni tra le donne giovani e sane, nonostante generalmente presentino vie urinarie normali dal punto di vista anatomico e fisiologico (Hooton 2001).

Secondo l'orientamento della European Association of Urology (EAU) (Bonkat et al 2017), la prevenzione delle IVU ricorrenti non complicate include attività di consulenza e modifiche comportamentali. La profilassi antimicrobica può essere somministrata solo dopo che siano stati effettuati tentativi di consulenza e di modifica comportamentale e quando le misure non antimicrobiche hanno avuto esito negativo. Tenuto in considerazione il rischio di ADR di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili, il rapporto rischi/benefici dei (fluoro)chinoloni nell'indicazione di prevenzione delle esacerbazioni in donne con infezione ricorrente delle vie urinarie è ritenuto negativo.

Prevenzione dell'infezione nelle procedure chirurgiche

Gli antibiotici a spettro più ampio non devono essere usati per la profilassi periprocedurale o devono essere utilizzati con estrema cautela in casi molto selezionati [Orientamenti della European Association of Urology (EAU) del 2015 sulle infezioni urologiche]. L'agente utilizzato per la profilassi periprocedurale non dovrebbe idealmente essere quello che potrebbe essere necessario per il trattamento delle infezioni. A prescindere da ciò, gli stessi modelli di resistenza alla pefloxacina sono condivisi con altri chinoloni, il che rende la pefloxacina non idonea all'uso nella profilassi periprocedurale. Considerati il modello di resistenza elevata alla pefloxacina, il possibile sviluppo di resistenza incrociata ad altri chinoloni e il rischio recentemente riconosciuto di effetti avversi di lunga durata e potenzialmente invalidanti, i rischi legati all'uso di pefloxacina superano i benefici. Pertanto, i rischi superano i benefici nella presente indicazione e l'indicazione deve essere cancellata.

Infezioni vaginali (VA)

Gli *streptococchi* di gruppo B (SGB), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ed *Enterococcus faecalis* sono gli organismi più frequentemente associati a vaginite aerobica (VA) (Rampersaud et al 2012). La VA richiede una terapia basata sui risultati della microscopia e un trattamento locale combinato con uno qualsiasi dei seguenti può produrre i migliori risultati: antibiotico (componente infettiva), steroidi (componente infiammatoria) e/o estrogeno (componente atrofica). In caso di *Candida* presente su microscopia o coltura, è necessario provare in prima battuta gli antimicotici, per poi valutare se sia ancora necessario un altro trattamento. La lavanda vaginale con iodopovidone può fornire un rapido sollievo dei sintomi ma non costituisce una cura a lungo termine delle cariche batteriche. Gli antibiotici locali più adatti sono preferibilmente non assorbiti e ad ampio spettro, in particolare per gli aerobi enterici Gram-positivi e Gram-negativi, come la kanamicina. Le colonizzazioni di questi ultimi sono frequenti, sebbene l'infezione infiammatoria sia rara, l'uso di antibiotici orali nelle donne con VA non è raccomandato (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

I (fluoro)chinoloni sono talora raccomandati nel trattamento iniziale di casi gravi e/o complicati di vaginite aerobica (vale a dire per controllare i sintomi acuti in casi gravi come la vaginite stafilococcica

o streptococcica maculare). Sulla base dei dati relativi all'efficacia, dell'orientamento attuale sul trattamento, dei rischi noti legati all'uso di (fluoro)chinoloni, comprese le ADR invalidanti, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei (fluoro)chinoloni nella vaginite sia negativo.

Meningite

Nell'UE, l'indicazione di meningite è autorizzata solo per la pefloxacina. I (fluoro)chinoloni non sono stati studiati in modo estensivo per il trattamento della meningite batterica acuta; pertanto i dati disponibili sull'uso di pefloxacina in pazienti affetti da meningite sono limitati e non consentono di stabilire l'efficacia.

Considerati la potenziale copertura insufficiente della pefloxacina nei confronti dei patogeni responsabili della meningite e i rischi associati a un trattamento inappropriato della meningite, il rapporto rischi/benefici complessivo della presente indicazione è ritenuto negativo e quest'ultima deve pertanto essere cancellata.

Infezione del liquido cerebrospinale

Non vi sono dati disponibili che stabiliscano l'efficacia in questo ambito clinico. Inoltre, il PRAC ritiene che la terminologia "*Infezione del liquido cerebrospinale*" non sia corretta dal punto di vista medico. Pertanto, il rapporto rischi/benefici è negativo e l'indicazione deve essere cancellata.

Endocardite

Nell'UE, l'indicazione di endocardite è approvata solo per la pefloxacina. L'endocardite infettiva è una malattia grave e pericolosa per la vita, associata a elevata mortalità. I microrganismi tipici che possono causare l'endocardite infettiva includono *streptococchi Viridans*, *Streptococcus bovis*, gruppo HACEK, *Staphylococcus aureus* o *enterococchi*. Dopo l'esame dei dati disponibili, basati principalmente su modelli animali (Giamarellou H et al. 1989), l'efficacia di pefloxacina non può essere stabilita.

Considerati la potenziale copertura insufficiente della pefloxacina nei confronti dei patogeni responsabili dell'endocardite e i rischi associati a un trattamento inappropriato dell'endocardite, il rapporto rischi/benefici della presente indicazione è ritenuto negativo.

Polmonite nosocomiale

La scarsa attività antimicrobica della pefloxacina nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* ne preclude l'uso nella polmonite nosocomiale in cui *P. aeruginosa* è un patogeno frequente. Inoltre, l'attività di ofloxacina nei confronti dei patogeni pertinenti è troppo limitata per giustificarne l'uso nella polmonite nosocomiale. È necessario prevedere che in queste infezioni il decorso sia complicato e vi sia un livello elevato di patogeni resistenti. Pertanto, il rapporto rischi/benefici complessivo per la presente indicazione è ritenuto negativo.

Otite esterna

L'otite esterna acuta è una cellulite cutanea e sottocutanea del condotto uditivo, con infiammazione acuta ed edema variabile. Nella maggior parte dei casi, l'otite esterna è causata da infezione batterica (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014); tuttavia, è necessario prendere in considerazione anche altri agenti eziologici come un'infezione micotica o processi dermatologici non infettivi. In caso di otite esterna batterica, i principali patogeni eziologici comuni sono *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, sovente in forma di infezione polimicrobica (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Mentre l'efficacia della terapia antibatterica topica è stata confermata nelle sperimentazioni cliniche, l'uso della terapia sistemica è discutibile (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) e dovrebbe essere limitato all'otite esterna persistente o alla diffusione locale o sistemica dell'infezione (Sander 2001). Alla luce di quanto sopra, il rapporto rischi/benefici per la presente indicazione è ritenuto negativo.

Categoria 4: riformulazione delle indicazioni secondo le attuali conoscenze mediche

Le indicazioni presenti in questa categoria sono modificate (cfr. allegato III) in quanto:

- (1) troppo generiche e includenti troppe entità mediche in termini di prove scientifiche disponibili per la valutazione del rapporto rischi/benefici dei (fluoro)chinoloni, in considerazione delle *Linee guida sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* e in relazione alle (sotto)indicazioni menzionate nelle precedenti categorie 1, 2 o 3. Pertanto, tali indicazioni generiche devono essere modificate.
- (2) Oppure la terminologia non è corretta dal punto di vista medico.

Tabella 4 – Indicazioni di categoria 4 ritenute troppo generiche

Intestazione dell'indicazione
Infezioni di rene, vie urinarie e genitali
Infezione delle vie urinarie
Infezioni respiratorie
Polmonite
Infezioni di orecchio, naso e gola
Infezioni della cute e dei tessuti molli
Infezioni del tratto genitale
Infezioni ginecologiche

Tabella 5 – Indicazioni di categoria 4 da riformulare secondo termini medici accurati

Indicazione
Infezione dell'apparato digestivo e dei dotti biliari
Prevenzione dell'infezione nelle procedure chirurgiche
Profilassi delle infezioni sistemiche delle vie urinarie
Prevenzione delle infezioni sistemiche delle vie urinarie

I dettagli delle modifiche/riformulazioni delle indicazioni di categoria 4 menzionate nelle precedenti tabelle 4 e 5 sono forniti nell'allegato III al parere del CHMP.

Oltre alle modifiche alle indicazioni summenzionate, il PRAC ha raccomandato altre modifiche alle informazioni sul prodotto, tra cui ulteriori avvertenze e precauzioni d'uso relative alle reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili.

Il PRAC ha inoltre raccomandato la sospensione dei seguenti medicinali contenenti chinoloni: acido nalidixico, acido pipemidico, cinoxacina e flumequina. Il rapporto rischi/benefici delle quattro sostanze (acido pipemidico, acido nalidixico, flumequina e cinoxacina) è ritenuto negativo. Infatti, a causa della loro struttura chimica e del pertinente profilo farmacodinamico e farmacocinetico (gamma molto ristretta di attività antibatterica, elevate concentrazioni minime inibenti) i benefici sono limitati in base agli attuali dati disponibili. Viene inoltre fatto notare che dette sostanze non sono menzionate in

nessuna linea guida clinica e che il loro posto nell'armamentario terapeutico delle infezioni urinarie/genitali/gastrointestinali non è più giustificato. In considerazione dei benefici limitati e del rischio complessivo legato all'uso di questi medicinali, tra cui il rischio di reazioni di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili, il rapporto rischi/benefici di questi medicinali è negativo. Per revocare la sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare opportune prove scientifiche che dimostrino l'esistenza di un rapporto rischi/benefici positivo di questi medicinali. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono giustificare la raccomandazione posologica e prendere in considerazione i dati PK/PD appropriati a sostegno dell'indicazione.

Sono stati concordati gli elementi essenziali di una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente alla tempistica di distribuzione.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali contenenti sostanze collegate ai chinoloni e ai fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio.
- Il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati per i medicinali contenenti chinoloni e fluorochinoloni per quanto riguarda le ADR di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili, comprese le risposte presentate per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché gli esiti delle consultazioni del gruppo di lavoro sulle malattie infettive. Inoltre, nel corso di un'audizione pubblica, il PRAC ha valutato le opinioni delle organizzazioni di pazienti, delle famiglie, dei pazienti, degli assistenti, nonché degli operatori sanitari. Il PRAC ha anche esaminato tutti i dati presentati dalle diverse parti interessate, prima e dopo l'audizione pubblica.
- Il PRAC è giunto alla conclusione che alcune delle gravi reazioni avverse associate all'uso di chinoloni e fluorochinoloni potrebbero essere raramente di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili e che tali rischi siano un effetto della classe.
- Il PRAC è giunto alla conclusione che, per i pazienti con una grave infezione sensibile a tali antibiotici, i fluorochinoloni rimangono un'importante opzione terapeutica nonostante il rischio molto raro di reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili.
- Il PRAC è giunto alla conclusione che, in caso di infezioni più lievi, debbano essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. Pertanto, i fluorochinoloni devono essere considerati come trattamento di ultima linea nei pazienti in cui non siano efficaci o tollerate altre opzioni terapeutiche.
- Il PRAC è inoltre giunto alla conclusione che in caso di infezioni lievi e/o autolimitanti, i benefici del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni non superino i rischi complessivi legati all'uso di detti medicinali, tra cui il rischio grave di reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili.
- Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato la sospensione dei seguenti medicinali contenenti chinoloni, acido nalidixico, acido pipemidico, cinoxacina e flumequina, in quanto non mantengono alcuna indicazione con un rapporto rischi/benefici positivo. Per revocare la

sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare opportune prove scientifiche che dimostrino l'esistenza di un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale.

- Inoltre, il PRAC ha raccomandato modifiche alle informazioni sul prodotto, tra cui l'indicazione e ulteriori avvertenze e precauzioni d'uso relative alle reazioni avverse di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili.
- Sono stati concordati gli elementi essenziali di una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente alla tempistica di distribuzione.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei seguenti medicinali contenenti fluorochinoloni, pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin e rufloxacin rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e altre attività di minimizzazione del rischio.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin, rufloxacin.

Il PRAC è inoltre giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei seguenti medicinali contenenti chinoloni, acido nalidixico, acido pipemidico, cinoxacin e flumequina non è più favorevole e debbano essere sospesi. Per revocare la sospensione, il PRAC ha raccomandato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia tenuto a presentare opportune prove scientifiche che dimostrino l'esistenza di un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale in qualsiasi indicazione.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.