



# Ministero della Salute

Dipartimento della sanità pubblica veterinaria, della sicurezza degli alimenti e degli organi collegiali per la tutela della salute

Direzione Generale della sanità animale e dei farmaci veterinari

Ufficio IV

## Bollettino di farmacovigilanza veterinaria anno 2012

### Introduzione

Questo bollettino, pubblicato sul portale del Ministero della salute, illustra la gestione ed il monitoraggio delle segnalazioni degli eventi avversi di farmacovigilanza pervenuti a quest'ultimo nel 2012, con lo scopo di informare i soggetti interessati, ed in particolare agli operatori sanitari nel settore veterinario, sulle problematiche emerse in materia di sicurezza ed efficacia dei medicinali veterinari autorizzati nel territorio nazionale.

Le segnalazioni pervenute sono state raccolte, valutate ed inserite nell'archivio di farmacovigilanza del Ministero della salute. Le segnalazioni riguardanti eventi gravi come la morte, eventi pericolosi per la vita o lesioni permanenti e quelle verificatesi nell'uomo sono state inserite anche nel database europeo EudraVigilance Veterinary (EVVet), il quale comprende anche segnalazioni di eventi avversi gravi e inattesi, incluse le reazioni nell'uomo e la trasmissione di agenti infettivi, verificatesi al di fuori dell'UE, riportate dai titolari di autorizzazione all'immissione, qualora la segnalazione riguardi un medicinale veterinario autorizzato nell'UE. Il database EVVet è sempre più frequentemente utilizzato anche per la raccolta di segnalazioni di eventi che non rientrano nella definizione normativa di "grave", consentendo a tutti gli Stati membri di eseguire una gestione e un'analisi dei dati di farmacovigilanza più completa. La trasmissione elettronica delle segnalazioni di eventi avversi è obbligatoria dal 2005, ed attualmente l'EVVet contiene più di 90.000 segnalazioni di eventi avversi, dei quali circa 59.000 si sono verificati all'interno dell'Unione europea, e 31.000 al di fuori dell'UE.

### Sistema di farmacovigilanza nazionale

Il Sistema di farmacovigilanza nazionale (SNF) fa capo al Ministero della salute, è costituito dallo stesso Ministero e dai Centri regionali di farmacovigilanza, ed è responsabile della farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati in Italia. Tale sistema ha lo scopo di monitorare costantemente i medicinali veterinari nelle diverse condizioni d'uso durante la commercializzazione, valutarne il bilancio rischio/beneficio, identificare eventuali rischi emergenti per prevenire danni alla salute pubblica, degli animali e dell'ambiente.

Le principali attività svolte in questo settore sono la gestione e la valutazione delle segnalazioni di eventi avversi, dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e dei sistemi di farmacovigilanza dei titolari dei medicinali.

Come risultato di queste attività, il SNF compie azioni regolatorie quali: richieste di variazioni ai titolari di AIC (introduzioni di avvertenze sul foglietto illustrativo, cambiamento delle modalità d'impiego, ecc.), richiesta di studi post-marketing. Qualora il bilancio rischio/beneficio non sia soddisfacente, si ricorre alla sospensione o alla revoca delle autorizzazioni.

### Eventi avversi

Gli eventi avversi sospetti (SAE) ricevuti dal SNF e verificatisi in Italia nell'anno 2012 sono stati 238, un numero superiore a quello emerso negli scorsi anni (206 nel 2011 e 214 nel 2010), ma ancora esiguo rispetto al trend europeo.

Nel 2012, sulle 236 segnalazioni riportate negli animali, le specie di destinazione che hanno manifestato eventi avversi sono state: bovino, suino, api, coniglio, pecora, cane, gatto, e altri

volatili. Sono inoltre pervenute due segnalazioni verificatesi nell'uomo che ha somministrato il medicinale agli animali.

Le segnalazioni di eventi avversi hanno riguardato circa 100 prodotti, che rappresentano circa il 6% dei medicinali autorizzati in Italia.

La tabella 1 riporta il numero delle segnalazioni, suddivise per specie di destinazione e per numero di animali trattati con il medicinale oggetto di segnalazione, con il relativo numero dei soggetti che hanno manifestato reazioni e di quelli che sono morti.

**Tabella 1.** Numero delle segnalazioni, suddivise per specie di destinazione e per numero di animali trattati, numero animali che hanno manifestato reazioni e numero dei morti.

	Numero dei soggetti trattati	Numero dei soggetti che hanno manifestato reazioni	Numero dei soggetti morti	Numero totale delle segnalazioni ricevute
<b><i>Animali destinati alla produzione di alimenti</i></b>				
Bovini	2143	101	67	31
Suini	5045	1228	266	9
Coniglio	21815	12100	2300	7
Api	112 arnie	74 arnie	0	5
Pecore	400	30	2	1
<b><i>Cavalli non destinati alla produzione di alimenti</i></b>	6	3	1	3
<b><i>Animali da compagnia</i></b>				
Cani	438	145	29	134
Gatti	43	41	11	34
Conigli da compagnia	68	9	3	9
Volatili (pappagalli, uccellini da voliera, galline ornamentali)	14	14	4	3
<b><i>Uomo</i></b>	2	2	0	2
<b><i>Totale</i></b>				238

I principali medicinali veterinari, indicati nelle SAE, appartengono ai seguenti gruppi terapeutici: vaccini (QI), antiparassitari, antelmintici, ectoparassiti (QP), antibiotici, sulfamidici, macrolidi (QJ), ipnotici sedativi, eutanasi (QN), analgesici oppioidi, anti-infiammatori (FANS), anti-infiammatori steroidei (QM), antiemetici, anabolici (QA), regolatori del ciclo estrale (QG), antianemici (QB), corticosteroidi, sistema endocrino (QH), otorinolaringologici (QS).

Nella tabella 2, sono riportate le segnalazioni di eventi avversi nelle diverse specie animali e nell'uomo suddivise per gruppo terapeutico (ATCvet <http://www.whooc.no/atcvet/> per ulteriori spiegazioni). Dalla tabella risulta evidente che la maggior parte delle segnalazioni che riguardano i cani, i bovini, i gatti e i conigli sono connesse al gruppo terapeutico QJ, ovvero vaccini.

Gli eventi avversi ai vaccini sono di solito causati da reazioni anafilattiche. I segni clinici possono variare da edemi sottocutanei lievi a gravi shock anafilattici. Sono inoltre abbastanza frequenti le reazioni locali nel sito d'inoculo.

Il secondo gruppo terapeutico più coinvolto risulta essere QP, un gruppo eterogeneo di sostanze attive contro gli ectoparassiti, gli endoparassiti o entrambi. Le specie più implicate risultano essere il cane, il gatto e le api.

Tali medicinali vengono somministrati sia per via cutanea, come soluzioni spot-on o per via orale, di solito sotto forma di compresse. Tra i segni clinici riportati nelle SAE in tali specie per questa categoria, sono diarrea, letargia, disturbi neurologici, reazioni cutanee per le soluzioni-spot on e diminuzione dell'efficacia attesa nelle api.

L'altro gruppo terapeutico più interessato è QJ Agenti anti-infettivi, che ha interessato diverse specie (bovino, cane, gatto, coniglio, suino)

Tra gli eventi avversi ad agenti anti-infettivi segnalati dagli operatori del settore sono state rilevate: diarrea, allergie, reazioni locali al sito d'inoculo e perdite d'efficacia, soprattutto nel coniglio.

E' noto che i trattamenti con i medicinali del gruppo terapeutico QM possono causare eventi avversi, tra i quali lesioni della mucosa gastrointestinale, sanguinamenti, danni renali ed epatici.

Si sottolinea che in genere riportare eventi avversi noti è comunque necessario perché consente di conoscere la frequenza delle reazioni avverse da intendersi come segue:

Very common (>1/10) REAZIONI AVVERSE MOLTO COMUNI

Common (>1/100, <1/10) REAZIONI AVVERSE COMUNI

Uncommon (>1/1.000, <1/100) REAZIONI AVVERSE NON COMUNI

Rare (>1/10.000, <1/1.000) REAZIONI AVVERSE RARE

Very rare (< 1/10.000) REAZIONI AVVERSE MOLTO RARE

**Tabella 2.** Numero delle segnalazioni, suddivise per specie di destinazioni e per gruppo terapeutico (ATCvet).

ìCodice ATCvet	api	bovino	cane	cavallo	coniglio	gallina	gatto	pappagalli	pecora	suino	uccelli	uomo	Totale
QA			1		1		2				1		5
QB		1											1
QG			1										1
QH		1	1									1	3
QI		23	81	1	9		13		1	2			130
QJ		6	6		6		7			7			32
QL			1										1
QM			9										9
QN			7	1			2						10
QP	5		25	1		1	10	1				1	44
QS			2										2
<b>Totale</b>	<b>5</b>	<b>31</b>	<b>134</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>238</b>

QA Alimentary tract and metabolism. QB Blood and blood-forming organs. QC Cardiovascular system. QD Dermatologicals. QG Genito-urinary system and sex hormones, QH Systemic hormonal preparation, excl. sex hormones and insulin. QI Immunologicals. QJ Antiinfectives for systemic use. QL Antineoplastic and immunomodulating agents. QM Musculo-skeletal system. QN Nervous system. QP Antiparasitic products, insecticides and repellents. QS Sensory organs

Gli eventi avversi ricevuti hanno riguardato, per la maggior parte dei casi, la sicurezza negli animali (211 segnalazioni), la sicurezza nell'uomo (2). 15 segnalazioni hanno riguardato la mancanza di efficacia, in particolare 4 sono state riportate per l'utilizzo del medicinale in deroga, 3 per la scarsa palatabilità del prodotto, 1 in seguito all'utilizzo off-label, 1 riguardante i tempi d'attesa (residui superiori ai limiti massimi ammessi) e 1 come potenziale ostruzione dei sistemi di abbeveraggio. Delle 238 segnalazioni ricevute, 88 hanno avuto esito letale.

Per quanto riguarda l'origine delle notifiche, nel 2012 la maggioranza delle segnalazioni sono pervenute dai veterinari e 50 dai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio.

Le città da cui sono pervenute le segnalazioni sono le seguenti:

Milano (15 segnalazioni), Napoli (14), Roma e Treviso (11), Cuneo e Salerno (8), Brescia e Modena 7, Forlì, Grosseto, Torino (6), Lodi (5), Alessandria, Cremona, Monza e Brianza, Udine e Varese (4), Belluno, Bologna, Cagliari, Caserta, Frosinone, Genova, Padova, Rimini, Verona (3), Bergamo, Como, Ferrara, Lecce, Novara, Olbia, Parma, Ravenna, Vicenza (2) e Aquila, Ascoli Piceno, Bari, Biella, Bolzano, Catania, Lecco, Livorno, Lucca, Mantova, Pavia, Perugia, Pistoia, Pordenone, Reggio Emilia, Savona, Terni, Venezia, Verbano-Cusio-Cassola (1).

### **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) sono importanti documenti di farmacovigilanza che consentono di rivedere il profilo di sicurezza del medicinale e garantire che il Riassunto delle Caratteristiche (SPC) e le altre informazioni sul prodotto siano aggiornate. I titolari all'immissione in commercio hanno l'obbligo legale di fornire periodicamente gli PSUR relativi ai loro prodotti, nei quali devono riportare tutti gli eventi avversi (gravi e non gravi) che sono stati acquisiti nel corso del periodo di riferimento, con la relativa valutazione.

Essi forniscono informazioni sulla quantità totale di prodotto venduto e sul numero stimato di animali trattati, in relazione al numero di animali che hanno manifestato l'evento avverso. Essi includono anche informazioni su altri aspetti, come la mancanza di efficacia attesa, l'uso improprio, la validità dei tempi d'attesa, gli eventuali problemi ambientali, i risultati di studi post-marketing e i dati riportati in letteratura. Sulla base della valutazione di questi dati è possibile stabilire il rapporto rischio-beneficio di un prodotto, e, di conseguenza, l'autorità può richiedere delle modifiche alla documentazione del prodotto (per esempio modifiche nel foglietto illustrativo).

Gli PSUR pervenuti al Ministero della salute nell'anno 2012 sono stati oltre 700.

### **Conclusioni**

Il costante impegno manifestato dal sistema nazionale di farmacovigilanza, gli strumenti forniti, le sezioni dedicate nel portale hanno indubbiamente contribuito ad incrementare il numero delle segnalazioni in questi ultimi 5 anni (Tabella 3), ma resta ancora lontano dai trend degli altri Paesi europei che a parità di numero di medicinali veterinari autorizzati e popolazione animale simili ai nostri, le SAE possono superare anche 3.000 ogni anno.

Tale miglioramento è stato anche il frutto degli operatori (in particolari i medici veterinari) che riconoscendo l'importanza della farmacovigilanza veterinaria, hanno focalizzato ulteriormente l'attenzione sul fenomeno, riportando al SNF gli eventi avversi da essi riscontrati.

A tale riguardo, si auspica di rafforzare sempre più l'impegno e la collaborazione, al fine di poter mantenere costantemente aggiornato il profilo di sicurezza ed efficacia dei medicinali, garantendo sempre più la salute pubblica ed il benessere animale sul territorio nazionale.

**Tabella 3.** Numero delle segnalazioni riportate in Italia per anno

