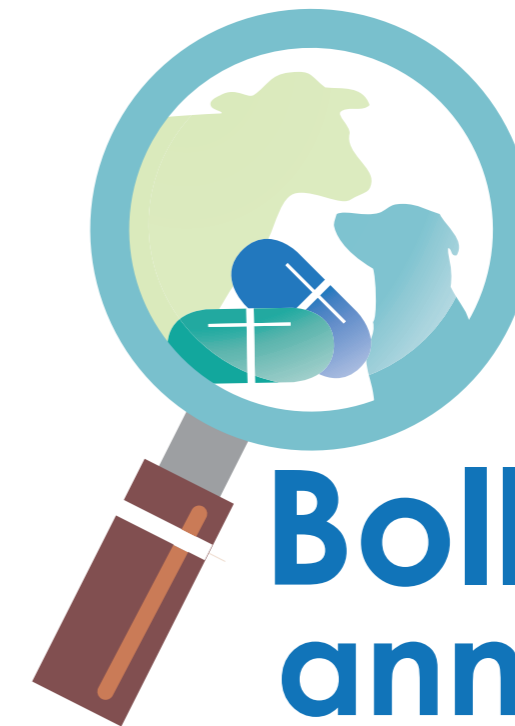


**Bollettino
anno 2017**

**Farmacovigilanza
dei medicinali
veterinari**



Ministero della Salute
Direzione generale della sanità animale
e dei farmaci veterinari



Bollettino anno 2017

Farmacovigilanza
dei medicinali
veterinari

Ringraziamenti

Si ringraziano i referenti di farmacovigilanza veterinaria delle Regioni e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza Veterinaria per il contributo fornito all'attività di farmacovigilanza veterinaria nel corso del 2017.

Si ringraziano tutti gli operatori sanitari ed i cittadini che hanno contribuito alla sua realizzazione inviando alle autorità competenti e/o alle aziende farmaceutiche le segnalazioni di eventi avversi che hanno riscontrato nella pratica clinica quotidiana.

A cura di:

UFFICIO 4 - DGSAF

Rita Quondam Giandomenico

Marco Gemmati

Giovanni Polimeni

Grafica a cura di Marija Korać

Editing a cura di Andrea Nebbiai

Introduzione

Questo bollettino, pubblicato dal Ministero della salute, riguarda l'analisi delle segnalazioni di sospetti eventi avversi (AE – Adverse Events) da medicinali veterinari autorizzati, pervenute al Ministero della salute nel 2017 e si rivolge principalmente ai veterinari che prescrivono e somministrano i farmaci su tutto il territorio nazionale.

Le segnalazioni sono validate e conservate nell'archivio di farmacovigilanza del Ministero della salute e nel database europeo EudraVigilance Veterinary (EVVet).

Il database EVVet contiene circa 253.008 segnalazioni di eventi avversi, il 56% dei quali si è verificato all'interno dell'Unione Europea (UE) ed il 44% al di fuori dell'UE. Circa 11.500 segnalazioni riguardano eventi avversi verificatisi nell'uomo a seguito dell'uso di medicinali veterinari (dati novembre 2016 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Newsletter/2018/03/WC500246339.pdf)

Il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza

Il Sistema nazionale veterinario di farmacovigilanza (SNF) si occupa della farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati in Italia. Fa capo al Ministero della salute ed è costituito dallo stesso Ministero e dai Centri regionali di farmacovigilanza.

Obiettivi del SNF sono:

- monitorare costantemente i medicinali veterinari nelle diverse condizioni d'uso durante la commercializzazione;
- valutare il bilancio beneficio/rischio dell'uso di medicinali veterinari;
- identificare eventuali rischi emergenti per prevenire problemi per la salute pubblica, la salute degli animali e l'ambiente.

Come risultato di queste attività, il SNF mette in atto azioni regolatorie quali:

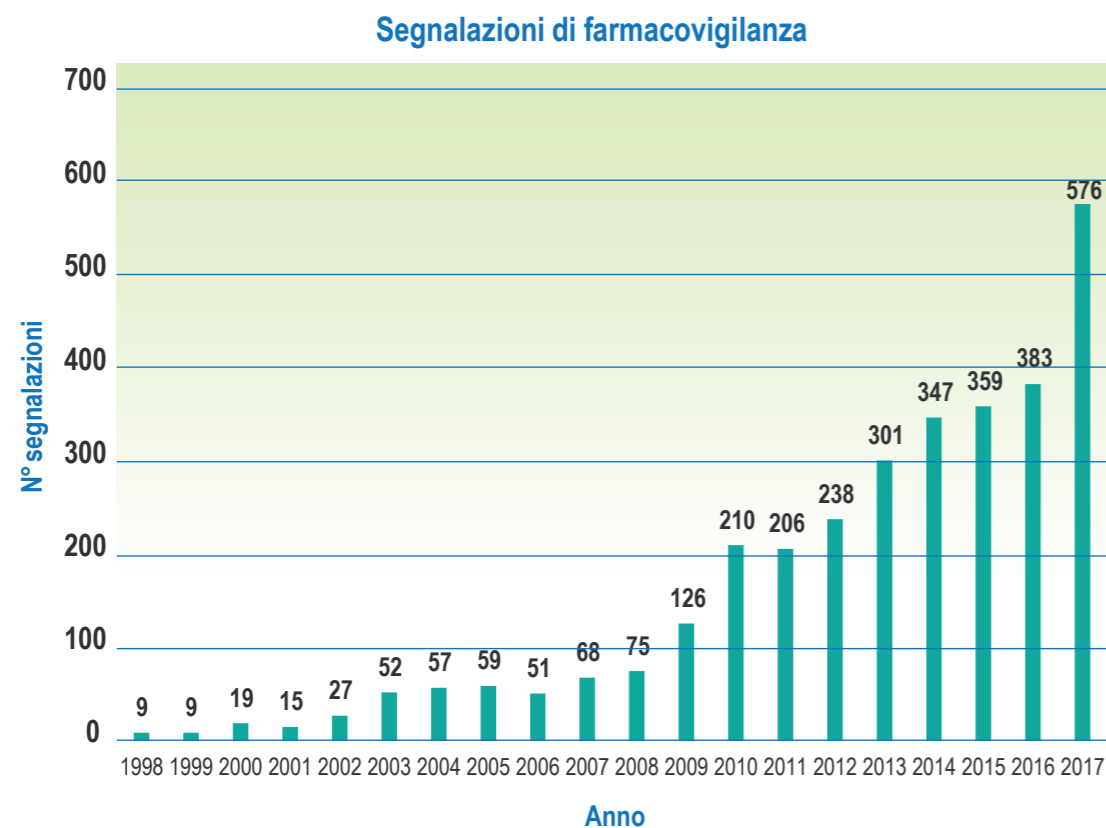
- richieste di variazioni ai titolari di AIC, quali introduzioni di nuove avvertenze sul foglietto illustrativo, cambiamento delle modalità d'impiego, etc.
- richiesta di studi di sicurezza post-marketing,
- sospensione dell'AIC,
- revoca dell'AIC, qualora il bilancio beneficio/rischio non sia più valutato favorevole.

Eventi avversi

Il numero di segnalazioni di sospetti AE verificatisi in Italia nell'anno 2017 è pari a **576**, confermando il trend di crescita, costante e progressivo, registrato negli ultimi anni (**Figura 1**). Di queste, **315** segnalazioni sono classificabili come "gravi" (ovvero hanno causato la morte, hanno messo in pericolo la vita del paziente, hanno creato invalidità temporanea o permanente o anomalie congenite o altri eventi avversi significativi). Le restanti **261** segnalazioni sono state classificate come "non gravi".



Figura 1. Numero delle segnalazioni riportate in Italia per anno



Le segnalazioni di eventi avversi hanno riguardato circa il 10% dei medicinali autorizzati in Italia.

Le specie di destinazione che hanno manifestato eventi avversi sono state: galline ovaiole, polli, bovini, cani, capre, conigli, asini, cavalli, gatti, pecore, ratti, scimmia, suini.

Sono inoltre pervenute 9 segnalazioni verificatesi nell'uomo a seguito dell'utilizzo di medicinali veterinari.

La **Tabella 1** riporta il numero delle segnalazioni, suddivise per specie di destinazione.

Tabella 1. Numero delle segnalazioni, suddivise per specie di destinazione.

| SPECIE | N° SEGNALAZIONI | N° SOGGETTI TRATTATI | N° REAZIONI |
|-----------------|-----------------|----------------------|--------------|
| asino | 1 | 2 | 2 |
| gallina ovaiole | 1 | 16 | 7 |
| bovini | 40 | 4948 | 1385 |
| cane | 426 | 681 | 510 |
| caprini | 2 | 160 | 7 |
| cavallo | 3 | 5 | 3 |
| coniglio | 5 | 1008 | 1008 |
| gatto | 59 | 117 | 92 |
| ovini | 8 | 3530 | 372 |
| polli | 2 | 80625 | 47126 |
| ratto | 1 | 30 | 3 |
| scimmia | 1 | 5 | 3 |
| suini | 11 | 16995 | 6782 |
| uomo | 16 | 16 | 16 |
| Totale | 576 | 108138 | 57316 |

Nella **Tabella 2**, viene riportato il numero di farmaci coinvolti nelle segnalazioni, suddivisi per specie e per gruppo terapeutico di primo livello (ATCvet <http://www.whooc.no/atcvet/> per ulteriori approfondimenti).

Come si evince dalla tabella, la maggior parte delle segnalazioni riguardano i cani, i bovini e i suini e sono connesse al gruppo terapeutico QI, ovvero ai vaccini. Il totale supera il numero complessivo di segnalazioni ricevute, in quanto una scheda può contenere più di un farmaco sospetto.

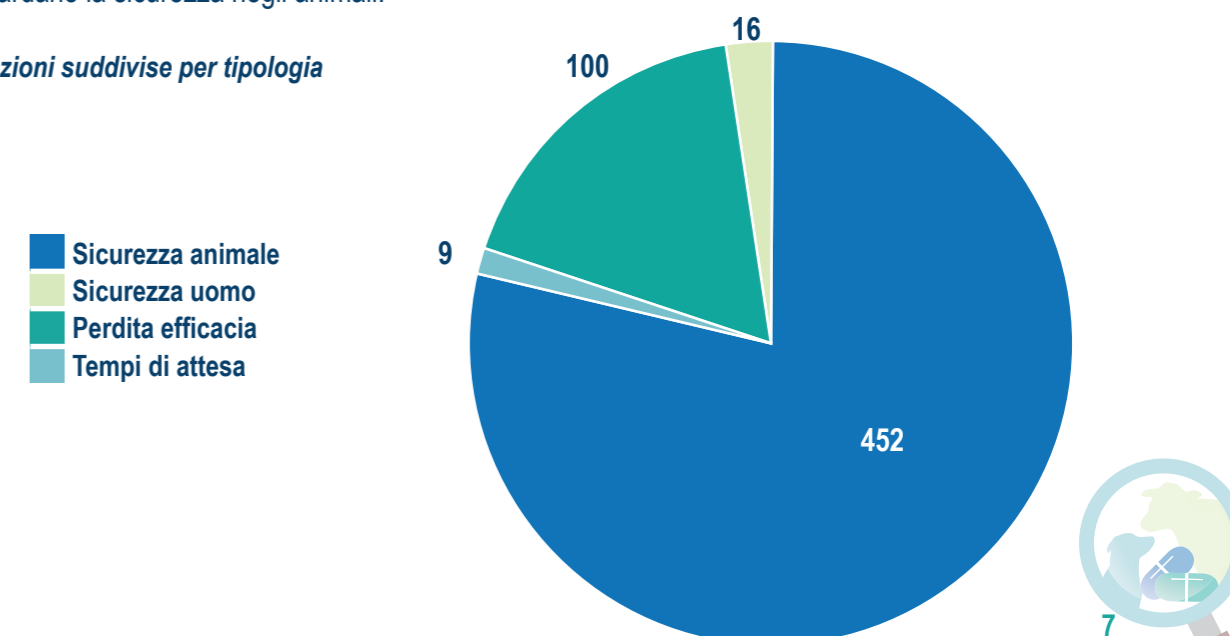
Tabella 2. Numero di farmaci sospetti, suddivisi per specie e per gruppo terapeutico di primo livello (ATCvet).

| Codice ATCvet | asino | bovino | cane | caprini | cavallo | coniglio | gatto | gallina ovaiole | pecora | polli | ratti | scimmia | suino | uomo |
|---------------|----------|-----------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| QA | | | 7 | | | | 5 | | | | | | | |
| QB | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | |
| QC | | | 7 | | | | 3 | | | | | | | |
| QD | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | |
| QG | | 2 | 5 | | | | | | | | | | | |
| QH | | 2 | 9 | | | | | | | | | | | |
| QI | 1 | 17 | 216 | 1 | 2 | 2 | 18 | | 6 | 1 | | | 6 | |
| QJ | | 20 | 15 | 1 | | 1 | 8 | | 1 | | | | 3 | 1 |
| QL | | | 7 | | | | | | | | | | | |
| QM | | | 3 | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| QN | | | 84 | | | 1 | 3 | | 1 | | | 1 | 1 | 1 |
| QP | | 1 | 79 | | | 1 | 22 | 1 | | | | | 1 | 13 |
| QS | | | 3 | | | | | | | | | | | |
| QV | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| Totale | 1 | 44 | 436 | 2 | 3 | 5 | 59 | 1 | 8 | 1 | 1 | 2 | 11 | 16 |

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. QR Respiratory system QS Sensory organs QV Various

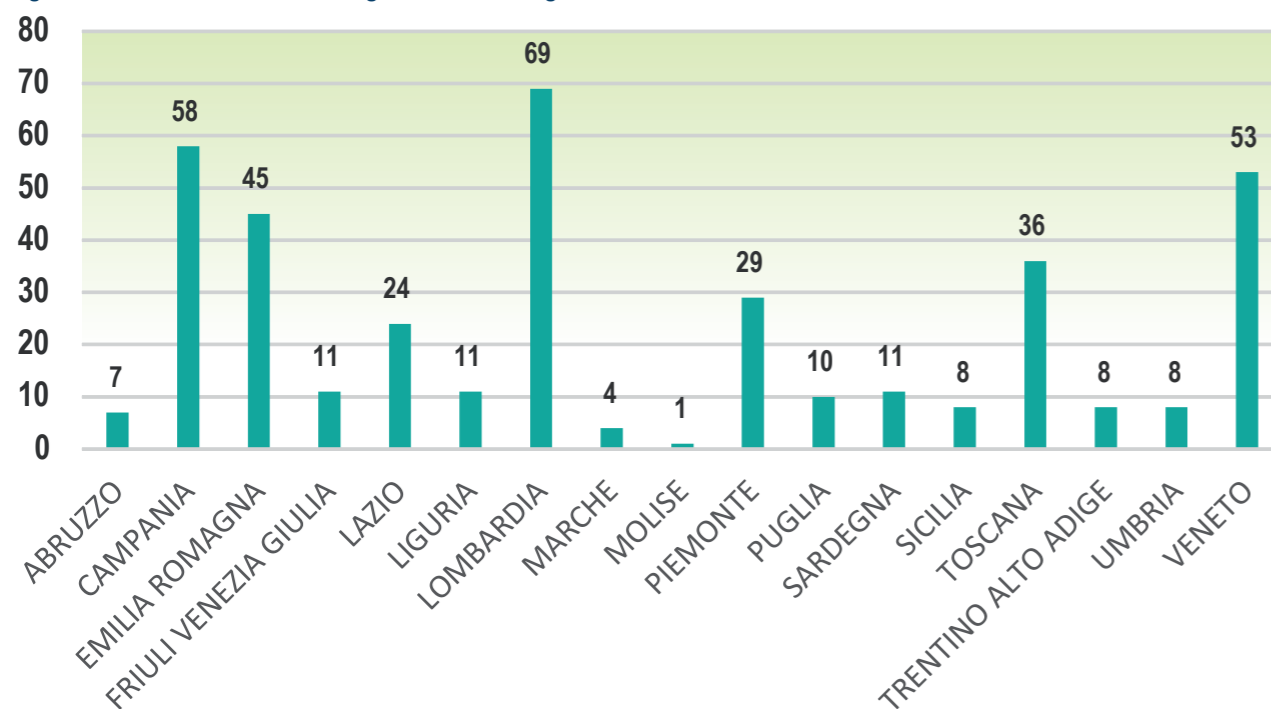
La **Figura 2** descrive la distribuzione degli AE in funzione della loro tipologia. Come atteso, la maggioranza delle segnalazioni riguardano la sicurezza negli animali.

Figura 2. Segnalazioni suddivise per tipologia



La **Figura 3** riporta la prevalenza, su base regionale, delle segnalazioni inviate dagli operatori sanitari direttamente al Ministero della salute (393). Sono state escluse le rimanenti 183 schede di reazione avversa inviate dai segnalatori alle aziende farmaceutiche.

Figura 3. Prevalenza su base regionale delle segnalazioni inviate direttamente al MinSal



Nuove informazioni di sicurezza

Nel corso del 2017, il monitoraggio continuo del profilo di sicurezza dei farmaci autorizzati attraverso la valutazione dei Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza dei Medicinali e delle informazioni di farmacovigilanza incluse quelle provenienti dalle segnalazioni di sospetta reazione avversa, ha portato a modifiche (pubblicate in G.U.) della sezione "reazioni avverse" del sommario delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo dei medicinali veterinari autorizzati con procedura nazionale ed europea riportate in **Tabella 3**.

Tabella 3. Elenco delle modifiche di sicurezza (evidenziate in azzurro) apportate nel corso del 2017

| | |
|--|--|
| <p>EXCENEL Fluid sospensione, 50 mg/ml, sospensione iniettabile per suini e bovini</p> <p>A.I.C. n. 102366</p> | <p>Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità non correlate alla dose. Reazioni allergiche (per esempio reazioni cutanee, anafilassi) sono state osservate in casi molto rari (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate).</p> <p>Nei suini, in casi molto rari sono state osservate, nel sito dell'iniezione, lievi reazioni come lo scolorimento della fascia o del grasso per un periodo fino a 20 giorni dopo l'iniezione.</p> <p>Nei bovini, sono stati osservati durezza e gonfiore al sito di iniezione dopo iniezione sottocutanea del medicinale veterinario. E' stata osservata infiammazione cronica locale da leggera a moderata nella maggior parte degli animali fino a 42 giorni dopo l'iniezione. Reazioni al sito di iniezione sono state segnalate dal campo in casi molto rari.</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| <p>CAPSTAR 11.4 mg, compresse per gatti e cani di taglia piccola</p> <p>A.I.C. n. 103539</p> <p>CAPSTAR 57 mg, compresse per cani di taglia grande</p> <p>A.I.C. n. 103540</p> | <p>Nella prima ora dopo la somministrazione l'animale può grattarsi più del normale. Questo effetto è dovuto alla reazione delle pulci al prodotto. In casi molto rari, possono manifestarsi sintomi transitori di iperattività, respiro affannoso, vocalizzazione ed eccessiva autopulizia/leccamento. Anche segni neurologici transitori, quali tremori muscolari, atassia e convulsioni sono stati riportati in casi molto rari.</p> <p>La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento) - comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali) - non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali) - rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali) - molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse segnalazioni isolate) |
| <p>METRICURE Sospensione per uso endouterino per bovine.</p> <p>A.I.C. n. 101965</p> | <p>Reazioni allergiche sono state osservate in casi molto rari.</p> <p>La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento) - comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali) - non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali) - rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali) - molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate). |
| <p>OPTIMMUNE 2 mg/g, unguento oftalmico per cani</p> <p>A.I.C. n.102159</p> | <p>In rari casi è stata segnalata una lieve irritazione oculare (arrossamento, blefarospasmo, congiuntivite) durante i primi giorni di terapia. Se tale irritazione persiste per oltre 7 giorni, il trattamento deve essere interrotto.</p> <p>In casi molto rari sono stati osservati infiammazione e gonfiore della cute palpebrale. Inoltre, in casi molto rari sono stati segnalati episodi di prurito, in parte associati a intenso grattamento e lesioni cutanee, e perdita di pelo nell'area intorno agli occhi. Questo sembra essere associato alla fuoriuscita di unguento applicato in quantità eccessiva.</p> <p>In casi molto rari sono state osservate reazioni sistemiche come ipersalivazione, letargia, inappetenza e vomito, per le quali non è stato confermato il nesso di causalità.</p> <p>La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse) - comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati) - non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati) - rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati) - molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate). |
| <p>GENESTRAN 75 µg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini</p> <p>A.I.C. n. 104257</p> | <p>Possono verificarsi infezioni anaerobiche se i batteri anaerobi sono introdotti nel tessuto mediante l'iniezione intramuscolare.</p> <p>Bovini: Dopo induzione del parto con il prodotto, si può osservare un'aumentata incidenza di ritenzione placentare.</p> <p>Equini: Dopo un'iniezione di prodotto, possono comparire temporaneamente lieve sudorazione e diarrea.</p> <p>Suini: Non sono stati riportati effetti indesiderati.</p> |

DOMITOR 1 mg/ml soluzione iniettabile
per cani e gatti

A.I.C. n. 100103

Le reazioni avverse sono molto rare.

Come in tutti gli agonisti alfa-2 adrenergici, si possono verificare i seguenti effetti indesiderati:

-Bradycardia con blocco atrioventricolare (primo e secondo grado) ed extrasistoli occasionali.

-Aumento della pressione sanguigna a seguito della somministrazione del prodotto, che poi torna a valori quasi normali.-

-Vomito in alcuni cani e soprattutto nei gatti 5 - 10 minuti dopo l'iniezione. I gatti possono vomitare anche al risveglio. Un digiuno di 12 ore può ridurre l'incidenza.

- La temperatura corporea può diminuire leggermente o moderatamente e il risveglio prolungato può provocare ipotermia.

- Durante il risveglio, generalmente si constata un'urinazione da 90 a 120 minuti dopo il trattamento.

- Sono stati riportati incidenti di sedazione prolungata e ricomparsa di sedazione dopo il risveglio iniziale.

- Sensibilità ai rumori forti.

- Può verificarsi depressione respiratoria con o senza apnea transitoria. Se l'animale soffre di una patologia respiratoria subclinica pre-esistente, la somministrazione di Domitor può causare una depressione respiratoria significativa che può predisporre l'animale all'arresto cardiaco.

-Cianosi, dolore al sito di iniezione, e tremori muscolari.

-Inibizione della normale motilità intestinale.

-Sono stati osservati anche casi di iperglicemia causata da una diminuzione reversibile della secrezione insulinica e casi di edema polmonare.

-Sono stati riportati casi isolati di ipersensibilità, effetto paradossale (eccitazione) e assenza di efficacia.

-È stato riportato il decesso per insufficienza circolatoria con grave congestione di polmoni, fegato o reni.

-Nel gatto, quando Domitor è somministrato in combinazione con la ketamina, i riflessi di laringe e faringe vengono mantenuti durante l'anestesia. È stato riportato che in alcuni gatti la combinazione provoca una risposta al dolore quando somministrata per via intramuscolare

- Le frequenze cardiache in genere si riducono fino al 50% dei livelli pre-anestesia, e sono state osservate frequenze respiratorie molto lente (4-6 respiri al minuto) in alcuni gatti.

-Nel cane, quando Domitor è somministrato in combinazione con il propofol, possono verificarsi movimenti delle zampe anteriori durante l'induzione dell'anestesia. In alcuni casi, può verificarsi la riduzione della tensione arteriosa dell'ossigeno a dosaggi più elevati.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

- molto comune (più di 1 animale su 10 dimostra reazioni avverse durante il trattamento)

- comune (più di 1 animale ma meno di 10 su 100 animali)

- poco comune (più di 1 animale ma meno di 10 su 1.000 animali)

- rara (più di 1 animale ma meno di 10 su 10.000 animali)

- molto rara (meno di 1 animale su 10.000, compresi i casi isolati).

Per le modifiche riguardanti la sicurezza dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata si rinvia al bollettino EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Newsletter/2018/03/WC500246339.pdf

Modalità di segnalazione

Ogni sospetta reazione avversa deve essere segnalata dagli operatori sanitari (veterinari, farmacisti, etc.) o dai cittadini al Ministero della salute ed ai Centri regionali di farmacovigilanza utilizzando un'apposita scheda, fondamentale per la trasmissione delle informazioni.

Per una adeguata valutazione della reazione avversa è determinante che la scheda di segnalazione sia compilata in ogni sua parte il più dettagliatamente possibile e che eventuali dati di laboratorio disponibili, esiti di esami postmortem, fotografie ed altre rilevanti informazioni, siano allegate alla scheda stessa.

La scheda di segnalazione (compilabile online o in versione cartacea) e le corrette procedure per la sua compilazione ed invio sono disponibili all'indirizzo:

http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=MDV&idAmb=FMV&idSrv=PSK&flag=P

Per qualsiasi informazione o chiarimento è possibile contattare:

Ministero della Salute, Direzione Generale della Sanità Animale e del Farmaco Veterinario, UFFICIO 4

Via Giorgio Ribotta n.5, 00144 ROMA, Tel. 0659946255--3357-3028, Fax 0659946949,

e -mail farmacovigilanzavet@sanita.it

Sul sito del Ministero della Salute è inoltre disponibile un opuscolo esplicativo, al link http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_361_allegato.pdf

Promozione della farmacovigilanza

Il 16 novembre 2017 il Ministero della salute in collaborazione con la Federazione Nazionale degli Ordini dei Veterinari Italiani (FNOVI) ha organizzato il workshop "Farmacovigilanza veterinaria". L'evento ha visto la partecipazione di 174 soggetti, provenienti dal mondo dell'industria (72) e delle associazioni (15), liberi professionisti (23) e rappresentanti delle autorità competenti locali e nazionali (64).

Contestualmente all'invito rivolto alle associazioni di categoria, è stato inviato un questionario da trasmettere ai loro iscritti con l'obiettivo di acquisire informazioni e suggerimenti in merito all'attività di farmacovigilanza sul territorio. In particolare, un'attenzione specifica è stata riservata a: esperienza in materia di farmacovigilanza, tipologia dei principali eventi avversi osservati e suggerimenti sull'implementazione del sistema di farmacovigilanza nazionale.

I risultati sono stati discussi con le associazioni di categoria, durante la tavola rotonda svoltasi nella II sessione del workshop. Dagli interventi è emersa la necessità di:

- maggior feedback da parte dell'Autorità Competente,
- maggior numero di specialità medicinali autorizzate, soprattutto per alcune specie animali (e.g. api, avicoli e specie esotiche), che portano al frequente ricorso dell'uso in deroga e al conseguente incremento del rischio legato all'utilizzo off-label.
- un inquadramento più chiaro dei presupposti per la segnalazione di mancata efficacia.

È emersa anche l'esigenza di promuovere attività formative in materia di sicurezza dei farmaci, che prevedano anche esercitazioni pratiche.

Il resoconto completo del workshop, incluse le presentazioni dei relatori, è disponibile al link:

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_2_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=eventi&p=daeventi&id=490



Conclusioni

Nel corso del 2017 è stato registrato un incremento significativo del numero di segnalazioni di reazioni avverse associate all'uso del farmaco veterinario in Italia (+50% rispetto al 2016).

L'aumento testimonia una maggiore sensibilità rispetto al ruolo e all'importanza che la farmacovigilanza riveste quale strumento indispensabile per garantire l'uso sicuro dei medicinali veterinari negli animali, la sicurezza degli alimenti di origine animale, la tutela della salute dell'uomo che viene a contatto con i medicinali veterinari e la salvaguardia dell'ambiente.

Nonostante ciò, il numero delle segnalazioni rimane ancora basso rispetto agli altri paesi europei, come confermato di recente anche dalla pubblicazione *Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners* (De Bruyne N. et al. *Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners*. *Vet Rec Open*. 2017;4: e000224) che ha riportato i risultati di un sondaggio rivolto ai veterinari europei, promosso dalla Federazione dei Veterinari d'Europa (FVE) con il supporto dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA). Secondo gli intervistati, ogni veterinario osserva in media circa 1 evento avverso ogni 100 trattamenti somministrati. Ne consegue che, in uno scenario in cui un veterinario prescrive o somministra circa 1000 trattamenti all'anno, dovrebbe osservare circa 10 eventi avversi nello stesso arco temporale. Tuttavia, il tasso di segnalazione europeo risulta inferiore a 1 segnalazione all'anno.