

FARMACOLOGIA REGOLATORIA

**CONCETTI DI FARMACOVIGILANZA E FARMACOSORVEGLIANZA.
RESIDUI DI FARMACI NELLE DERRATE DI ORIGINE ANIMALE.
SVILUPPO E REGISTRAZIONE DI UN MEDICINALE VETERINARIO**

IL FARMACO IN MEDICINA VETERINARIA

- ✓ L'impiego del farmaco negli animali d'affezione ha valenza **“etica”**
- ✓ L'impiego del farmaco negli animali produttori di derrate alimentari ha valenza **“economica produttiva”**
 - uso fraudolento
 - uso improprio
 - abuso

Un po' di Storia

Il farmaco veterinario “nasce”

con il Decreto legislativo n: 119 del 27 gennaio 1992

- ✓ Direttiva del Consiglio CEE 851/81 e successivo emendamento 40/93;
- ✓ Regolamento del Consiglio 2309/92 e Regolamento della Commissione 540/95.

“RINASCE”

Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 47

"Attuazione delle direttive 93/40/CEE e 93/41/CEE in materia di medicinali veterinari" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 54 del 6 marzo 1997 -
Supplemento Ordinario n. 49

“RIRINASCE”

DECRETO LEGISLATIVO 6 aprile 2006, n.193

“RIRIRINASCE”

REGOLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

•dell'11 dicembre 2018 DECRETO LEGISLATIVO 7 dicembre 2023 , n. 218 pubblicato 3 gennaio 2024

DOSSIER necessario per AIC

DOCUMENTAZIONE
FARMACEUTICA

DOCUMENTAZIONE
CLINICA

QUALITÀ

EFFICACIA

PRODOTTO

SICUREZZA

MRL

CONSUMATORE

ANIMALE TARGET
OPERATORE
AMBIENTE

DOCUMENTAZIONE
SICUREZZA E
RESIDUI

PARTE IIIA E IIIB DEL
DOSSIER

La Farmacovigilanza

La farmacovigilanza ha la finalità di controllare costantemente il farmaco, nella sua vita commerciale, con lo scopo di accertare la comparsa di eventuali effetti indesiderati non previsti, verificare gli effetti terapeutici osservati nella sperimentazione clinica, confermandoli e/o individuandone nuovi.

OBIETTIVI PRINCIPALI DELLA FARMACOVIGILANZA :

- ✓ Riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove SAR;
- ✓ Migliorare ed allargare le informazioni su sospette o già note;
- ✓ Valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia;
- ✓ Comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.

La Farmacovigilanza Veterinaria

*Il sistema di farmacovigilanza ha lo scopo di raccogliere informazioni utili sugli effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari e per valutare scientificamente tali informazioni, da collegare ai dati concernenti il consumo dei medicinali. Il sistema serve anche a raccogliere informazioni **sull'uso improprio** frequentemente osservato dei medicinali veterinari e sul **grave abuso** dei medesimi. Il sistema fa capo al Ministero della Sanità - Dipartimento per alimenti e nutrizione e sanità pubblica veterinaria, di seguito denominato "Dipartimento".*

La Farmacovigilanza Veterinaria

- **Effetto collaterale negativo** la reazione dannosa (nociva) e non voluta ad un medicinale (veterinario) che si verifica a dosi normalmente somministrate ad animali a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per modificare una funzione fisiologica;
- **Effetto collaterale negativo su soggetto umano** la reazione dannosa e non voluta ad un medicinale che si verifica in un soggetto umano a seguito dell'esposizione ad un medicinale veterinario;
- **Grave effetto collaterale negativo** la reazione avversa che provoca il decesso o mette in pericolo di vita di un animale, ne provoca disabilità o incapacità significativa o rappresenta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita o produce segni permanenti o duraturi nell'animale trattato;
- **Effetto collaterale negativo inatteso** un effetto collaterale negativo non menzionato (non coerente con il) nel riassunto delle caratteristiche del prodotto

LE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI (ADR)

La suscettibilità alle ADR dipende da diverse variabili, alcune dipendenti dalle caratteristiche del soggetto e altre dipendenti dalle caratteristiche del farmaco

Fattori che modulano la suscettibilità a reazioni avverse

Fattori correlati al soggetto **Fattori correlati al farmaco**

Variabilità *farmacocinetica*

Variabilità *farmacodinamica*

Posologia

Indice terapeutico

Vie e modalità di somministrazione

Preparato farmaceutico

Variabilità farmacodinamica

Situazioni in cui l'azione farmacologica primaria di un farmaco può interferire negativamente con il substrato patologico e provocare aggravamento della malattia

PATOLOGIA	FARMACO	EFFETTO AVVERSO
Asma bronchiale	Beta-bloccanti	Broncospasmo
Glaucoma	Anticolinergici	Aumento della pressione intraoculare
Scompenso cardiaco	Beta-bloccanti	Aggravamento dello scompenso
Ulcera peptica	FANS	Recidiva dell'ulcera, emorragia gastrointestinale

Fattori correlati al farmaco

Uso inappropriato del farmaco

- ✓ Dose errata
- ✓ Durata errata
- ✓ Via di assunzione errata
- ✓ Indicazione errata
- ✓ Aspettativa errata
- ✓ Uso “non indicato” e assenza di compliance
- ✓ Insufficienza di informazione e di monitoraggio
- ✓ Precauzioni non ottemperate
- ✓ Errore medico di somministrazione

RACCOMANDAZIONI GENERALI SULLE MODALITA' DI IMPIEGO OTTIMALE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

- ✓ Utilizzare i farmaci soltanto in quelle condizioni in cui essi risultino chiaramente indicati;
- ✓ Conoscere i meccanismi alla base degli effetti terapeutici e tossici dei medicinali utilizzati;
- ✓ Nell'ambito di classi di farmaci aventi proprietà sovrapponibili, utilizzare il medicinale per il quale esista la maggiore esperienza clinica;

RACCOMANDAZIONI GENERALI SULLE MODALITA' DI IMPIEGO OTTIMALE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

- ✓ Ridurre il numero di farmaci utilizzati in combinazione al minimo necessario;
- ✓ Monitorare attentamente la risposta clinica e sospettare sempre la possibilità che un evento indesiderato, anche se inatteso o bizzarro, possa essere causato dalla terapia farmacologica prescritta;
- ✓ Ottimizzare la posologia sulla base delle caratteristiche del farmaco e del paziente, e sulla base della risposta clinica individuale, utilizzando, ove indicato, gli opportuni presidi strumentali e di laboratorio;
- ✓ Ottemperare alle norme in materia di farmacovigilanza

LA FARMACOVIGILANZA NON È SINONIMO DI FARMACOSORVEGLIANZA

- La farmacovigilanza è un sistema di controllo con il quale effettuare il monitoraggio sulla corretta produzione, distribuzione ed utilizzo del farmaco. Fondamentale in campo zootecnico per il controllo della ricetta, le modalità d'acquisto, l'introduzione e la detenzione del medicinale veterinario, compreso il controllo delle scorte se autorizzate, l'impiego sugli animali, il rispetto del tempo di sospensione, ecc.. CLASSYFARM

L'Italia è l'unico Paese in Europa ad avere i controlli veterinari gestiti direttamente dal Ministero della Salute anziché dal Ministero dell'Agricoltura ed il sistema Classyfarm si aggiunge ai numerosi controlli e analisi svolte all'interno del food network.

CLASSYFARM <https://www.classyfarm.it/>

Possiamo riassumerlo in 3 fasi:

- **Fase 1:** attraverso l'istituzione del veterinario aziendale da febbraio 2018, l'allevatore affida a quest'ultimo il monitoraggio delle **fasi cruciali dell'allevamento**, come benessere animale, alimentazione, stato di salute, **impiego dei farmaci**. I dati raccolti vengono trasmessi al sistema Classyfarm tramite il portale Vetinfo;
- **Fase 2:** Ai dati della fase 1, si sommano quelli provenienti **dall'anagrafe animale** e dalla **ricetta elettronica veterinaria**, nonché quelle provenienti dai controlli e dalle informazioni raccolte sul campo dai servizi veterinari presenti in stalla e nei macelli;
- **Fase 3:** grazie ad un algoritmo avanzato, è possibile stilare una valutazione dell'allevamento. I dati raccolti sono divisi per aree geografiche e consentono poi interventi mirati, sia nell'effettuare i necessari servizi di vigilanza, sia per orientare scelte di tutela e sviluppo delle **attività zootecniche**.

DOSSIER necessario per AIC

DOCUMENTAZIONE
FARMACEUTICA

DOCUMENTAZIONE
CLINICA

QUALITÀ

EFFICACIA

PRODOTTO

SICUREZZA

MRL

CONSUMATORE

ANIMALE TARGET
OPERATORE
AMBIENTE

DOCUMENTAZIONE
SICUREZZA E
RESIDUI

PARTE IIIA E IIIB DEL
DOSSIER

Definizione di residuo

Per residuo intendiamo ‘qualsiasi sostanza chimica’ qualitativamente e/o quantitativamente estranea alla composizione ‘normale’ della derrata alimentare e potenzialmente in grado di causare degli effetti negativi (diretti e/o indiretti) sulla salute del consumatore”.

Residui di Farmaci

Per «residuo», la Commissione intende il residuo di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, di loro prodotti di degradazione, nonché di altre sostanze correlate presenti negli animali o nei prodotti di origine animale. I tenori e i limiti massimi di residui di queste sostanze sono stabiliti dalla normativa dell'Unione Europea.

Procedure dell' analisi del rischio (FAO/WHO 2005)



The diagram consists of three overlapping ovals. The top-left oval is dark blue and contains the text 'Valutazione del Rischio da residui di farmaci'. The bottom-left oval is light purple and contains the text 'Gestione del Rischio'. The right oval is white and contains the text 'Comunicazione del Rischio'. A horizontal blue line is positioned above the white oval. The background is light blue, and the bottom of the slide features a wooden floor texture.

**Valutazione
del Rischio da
residui di
farmaci**

Comunicazione
del Rischio

Gestione del
Rischio

ANALISI DI RISCHIO

Valutazione di rischio

- **Identificazione del pericolo: Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco**
- **Caratterizzazione del pericolo: valutazione dose-risposta**
- **Determinazione della sicurezza: definizione dei LIMITI SOGLIA**

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO DA RESIDUI DI FARMACI REGOLAMENTO (CE) N°470/2009

Caratterizzazione del pericolo

STUDI TOSSICOLOGICI PRIMARI

TOSSICITA' ACUTA

Valuta l'intrinseca tossicità acuta delle sostanze.

Informazioni circa la **minima dose tossica** e **la massima dose senza effetto**.

Deve essere realizzata su quattro specie (due non roditori).

TOSSICITA' SUBCRONICA

Durata 90 giorni. Valuta i possibili effetti tossici del farmaco in seguito a somministrazioni ripetute.

STUDI TOSSICOLOGICI PRIMARI

Informazioni circa:

la dose minima che per somministrazione ripetuta produce un effetto tossico Misurabile;

l'organo o il tessuto interessato;

reversibilità degli effetti dopo sospensione del trattamento; **livello di dose che non produce effetti dannosi.**

Ratto e cane sono le specie maggiormente impiegate.

Studi di MUTAGENICITA' in vitro e in vivo

Correlazione tra mutagenicità e cancerogenesi; Test di Ames (screening);
Altri test.

Studi di FARMACOCINETICA (nella specie target)

Assorbimento; Distribuzione; Biotrasformazione; Eliminazione

STUDI TOSSICOLOGICI SECONDARI

Essi prevedono:

- **somministrazione a lungo termine** ai roditori mediante l'alimento;
- uno studio di **tossicità cronica in un non roditore**;
- valutazione di possibili **effetti sulla riproduzione**.
- Valutazioni di possibili **effetti postgenazionali**
- Valutazione possibili **effetti neurotossici**

La specie selezionata deve quanto più possibile somigliare alla specie cui l'impiego del farmaco è destinato.

Questi studi hanno lo scopo di stabilire il **NOEL (No Observed Effect Level)** **NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)** o **LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)**

Ossia avvicinarsi o stabilire il dosaggio del farmaco (nella specie più sensibile) che non sortirà alcun effetto negativo (determinabile e misurabile) se l'esposizione è cronica
dal **NOAEL** , **NOEL** o **LOAEL** verrà stabilita la **DGA (ADI)**

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO DA RESIDUI DI FARMACI

La **Dose Giornaliera Accettabile** **DGA (ADI)** è quel valore espresso in mg che indica la quantità massima di sostanza in esame (Farmaco, Fitofarmaco) che può essere ingerita quotidianamente con l'alimento, per tutta la vita, senza rischi apprezzabili per la salute del consumatore.

DOSE RIFERITA AL RISCHIO

DSE o NOAEL x 70 (peso medio uomo)

DGA (ADI) = _____

Fattore di sicurezza

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO DA RESIDUI DI FARMACI

- **Fattore di sicurezza = varia da 100 a 10.000**

Varia in funzione del diverso contributo, nelle diverse condizioni sperimentali, dei singoli fattori di sicurezza

10 = fattore massimo della variabilità interspecifica;

10 = fattore massimo della variabilità intraspecifica;

10 = fattore dell'estrapolazione dall'esposizione subcronica a quella cronica;

1 - 10 = fattore di estrapolazione dal NOAEL al LOAEL

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO DA RESIDUI DI FARMACI

Stabilita la DGA si calcola il limite massimo di residuo accettabile nella derrata - **MRL**

QUANTITATIVI TEORICI DI ALIMENTI DI O.A. ASSUNTI QUOTIDIANAMENTE DA UN INDIVIDUO

	MAMMIFERI	POLLAME	ALTRI
• muscolo	300 g	300 g	pesce 300 g
• fegato	100 g	100 g	
• reni	50 g	10 g	
• grasso	50 g	90 g	
• latte e deriv.	1500 g		uova 100 g miele 20 g

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO DA RESIDUI DI FARMACI

- Conoscendo gli MRL e i dati di cinetica di eliminazione dei residui nella specie di interesse è possibile stabilire il **tempo di sospensione** cioè il periodo di tempo che deve intercorrere tra la sospensione della somministrazione del farmaco ed il consumo della derrata alimentare. Nei pesci è espresso come **gradi/giorno**
- Con il decreto n° 675/92 e successive modifiche sono stati indicati gli **MRL** da applicare ai medicinali ad uso veterinario autorizzati nelle specie produttrici di derrate

ALLEGATO I

ELENCO DELLE SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE PER LE QUALI SONO STATI FISSATI DEI LIMITI MASSIMI DI RESIDUI (FARMACI AUTORIZZATI).

Sostanza	res.marcatore	LMR muscolo e pelle in proporzioni naturali
Ossitetaricina	ossitetraciclina	100 µg/kg
Sulfamidici	sulfamidici	100 µg/kg

ALLEGATO II

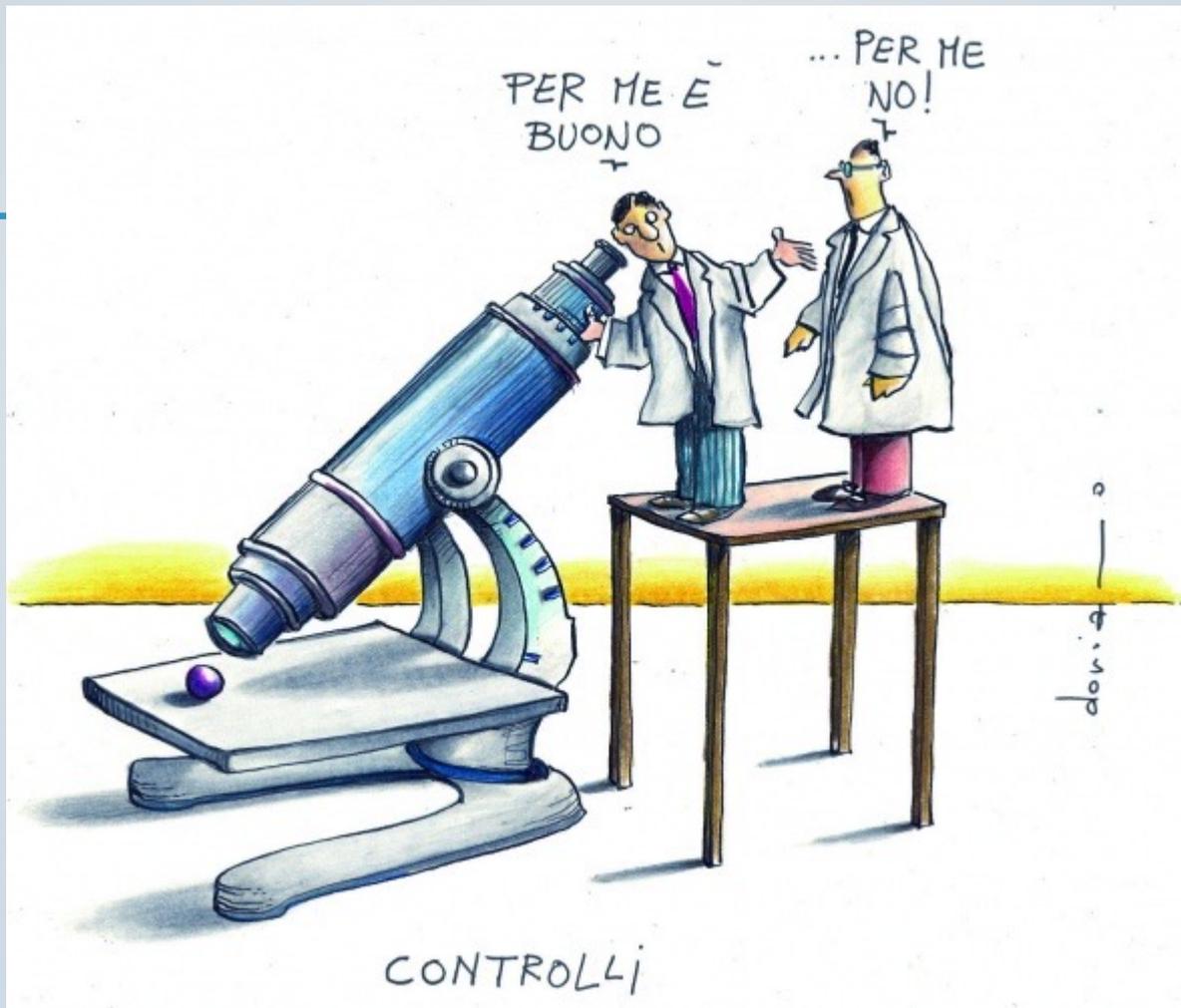
ELENCO DELLE SOSTANZE **NON** SOGGETTE AD UN **LMR**.

Allegato III

Elenco delle sostanze per le quali, in mancanza di dati scientifici, non è possibile stabilire un LMR definitivo, bensì, pur senza mettere a repentaglio la salute dei consumatori, **solo un limite provvisorio** e limitato al tempo necessario per completare gli studi scientifici; tale periodo di tempo può essere prorogato solo una volta e in casi eccezionali.

Allegato IV

Elenco delle sostanze per le quali **non può essere stabilito alcun LMR** perché presentano rischi per la salute umana, a prescindere dalla loro quantità



Dal 15 dicembre 2022, per i controlli ufficiali sull'utilizzo di sostanze farmacologicamente attive negli animali (produttori di derrata alimentare), si applicherà il Regolamento Delegato 2022/1644. Gli Stati membri sono tenuti a controllare l'uso di sostanze farmacologicamente attive, autorizzate come medicinali veterinari o come additivi per mangimi, nonché la presenza di sostanze farmacologicamente attive vietate o non autorizzate e dei loro residui.

Regolamento (UE) 2019/6 sui medicinali veterinari.

Il Reg (UE) 2022/1644

stabilisce le norme, per la serie di campioni e la fase di produzione, trasformazione e distribuzione, in cui vanno prelevati i campioni. Definisce inoltre le combinazioni di gruppi di sostanze e gruppi di prodotti che gli Stati membri devono sottoporre a campionamento; la strategia di campionamento; i criteri per definire il contenuto dei piani nazionali basati sul rischio e dei piani nazionali di sorveglianza randomizzati; l'esecuzione dei relativi controlli ufficiali.

Strategia di campionamento

I piani nazionali di controllo - sia quelli basati sul rischio sia su quelli randomizzati sia su quelli relativi alle importazioni da Paesi Terzi- rispondono ad una strategia di campionamento definita dalla Commissione negli Allegati, da II a VII del regolamento 2022/1644.

Le sostanze attive da controllare

Sono elencate (Allegato I) dalla Commissione che distingue fra due gruppi:

GRUPPO A sostanze farmacologicamente attive vietate o non autorizzate negli animali destinati alla produzione di alimenti (sostanze ad azione ormonica e tireostatica e sostanze β -agoniste il cui uso è vietato; sostanze non autorizzate per l'uso nei mangimi degli animali destinati alla produzione di alimenti)

GRUPPO B sostanze farmacologicamente attive autorizzate per l'uso negli animali destinati alla produzione di alimenti (antimicrobiche; insetticidi, fungicidi, antielmintici e altri agenti antiparassitari; tranquillanti; antinfiammatori non steroidei (AINS), corticosteroidi e glucocorticoidi; altre sostanze farmacologicamente attive, coccidiostatici e istomonostatici)



Ministero della Salute

Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione
Ufficio 8



https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=6448

**PIANO NAZIONALE PER LA RICERCA DEI RESIDUI
(PNR)
RELAZIONE 2022**

Le Agenzie europee dei medicinali (Ema) e della sicurezza alimentare (Efsa) hanno pubblicato il parere congiunto *Assessment of human dietary exposure to residues of veterinary medicines in the EU* con l'obiettivo di uniformare la valutazione dell'esposizione alimentare dei residui, oggi diversificata a seconda delle sostanze. Tra le ragioni che hanno reso necessario aggiornare e uniformare l'approccio alla valutazione dell'esposizione vi sono anche le variazioni nella composizione della dieta, dalle quali possono derivare per il consumatore diverse gradazioni di esposizione (es. "acuta" e "cronica").



Farmacologia Veterinaria pag. 179 – 202

Per approfondire

<https://www.salute.gov.it/portale/pianoControlloNazionalePluriennale2023/detta-glioPCNP2023.jsp?cap=capitolo3&sez=pni-cap3-alimenti-controllianalitici&id=3224>