

**Considerații asupra
Reglementarilor legate de:
Comercializarea și utilizarea
produselor medicinale veterinare**

**CMVRO
Vetexpo București
21-23/06/2012**



Cursuri Romeo T. Cristina®

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara



despre:

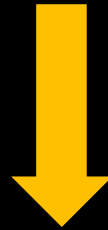
1. clasificare, utilizare, oportunitate

2. comercializare și legislație

3. farmacovigilența veterinară

1. clasificare, utilizare, oportunitate

Produs medicinal/medicament de uz veterinar



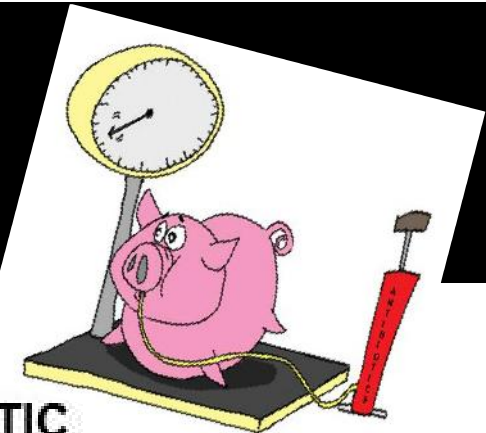
orice substanta sau amestec de substante de natura:

- chimica,
- vegetala,
- animala sau umana,

destinat:

- tratarii/prevenirii bolilor la animale,
- pentru diagnosticarea,
- refacerea/corectarea functiilor fiziologice la animale,
- care este patentat, ori produs in farmacii;

Sursa: <http://amrls.cvm.msu.edu/images/pharm/Prophylaxis-and-Metaphylaxis.jpg>



AFTER SURGERY

SOME EXAMPLES OF PROPHYLACTIC AND METAPHYLACTIC USES OF ANTIBIOTICS IN ANIMALS



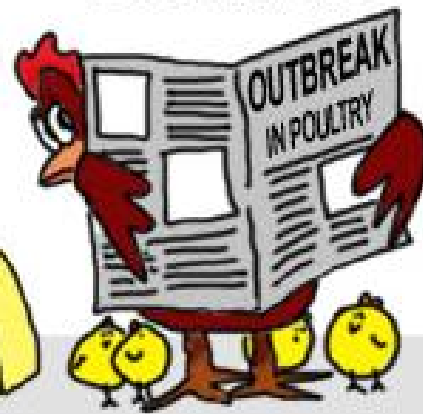
DRY-COW THERAPY



BEFORE TRANSPORTATION



POTENTIAL OUTBREAKS



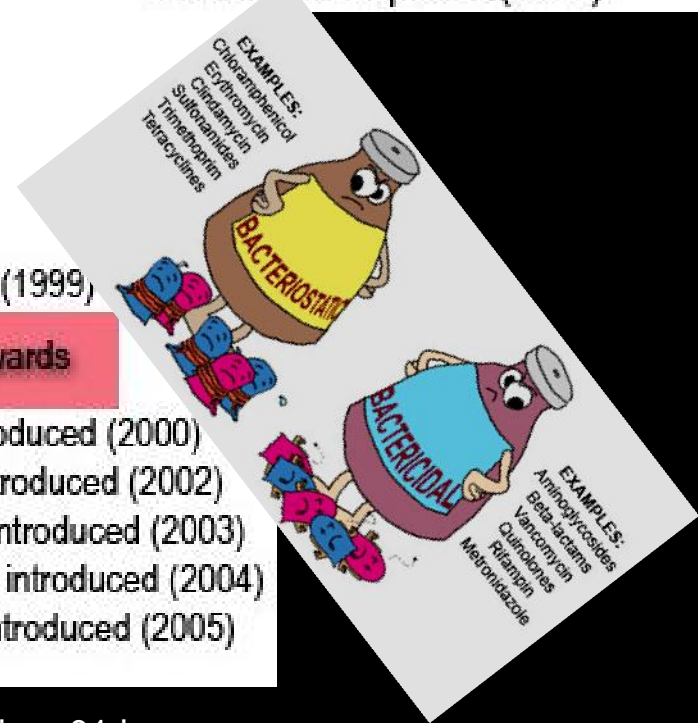
STRESSFUL CONDITIONS



Este considerat **produs de uz veterinar** medicinal, inclusiv:

- **premix medicamentat**,
- orice produs **stomatologic veterinar**,
- **produs cosmetic** de uz veterinar,
- **produs parafarmaceutic** de uz veterinar,
- **concentrat vitaminic** de uz veterinar,
- **produs biocid** de uz veterinar,
- **kit de diagnostic veterinar**,
- **supliment**: vitaminic, vitamino-mineral, proteino-vitamino-mineral
- **aditiv furajer**,
- precum si alte produse cu utilizare în medicina veterinară;

Before 1930	1930-1939	1940-1949	1950-1959	1960-1969	
Penicillin discovered (1928)	Sulfonamides discovered (1932) Gramicidin discovered (1939)	Penicillin introduced (1942) Streptomycin discovered (1943) Bacitracin discovered (1943) Cephalosporins discovered (1945) Chloramphenicol discovered (1947) Chlortetracycline discovered (1947) Neomycin discovered (1949)	Oxytetracycline discovered (1950) Erythromycin discovered (1952) vancomycin discovered (1956) Kanamycin discovered (1957)	Methicillin introduced (1960) Ampicillin introduced (1961) Spectinomycin reported (1961) Gentamicin discovered (1963) Cephalosporins introduced (1964) Vancomycin introduced (1964) Doxycycline introduced (1966) Clindamycin reported (1967)	
Rifampicin introduced (1971) Tobramycin discovered (1971) Cephamycins discovered (1972) Minocycline introduced (1972) Cotrimoxazole introduced (1974) Amikacin introduced (1976)		Azithromycin introduced (1993) Quinupristin/dalfopristin introduced (1999)			
1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000 onwards		
	Amoxicillin-clavulanate introduced (1984) Imipinem/cilastin introduced (1987) Ciprofloxacin introduced (1987)		Linezolid introduced (2000) Cefditoren introduced (2002) Daptomycin introduced (2003) Telithromycin introduced (2004) Tigecycline introduced (2005)		



Despre clasificarea **ATCvet**

Evoluția spectaculoasă a domeniului au dus la necesitatea unei clasificări noi a medicamentelor!

În consecință și medicul veterinar român trebuie să cunoască elementele clasificării:

***ATCvet = Anatomical Therapeutic Chemical
classification system for veterinary medicinal products***

Date importante

1975 a fost lansat, în cadrul **DURG**, (**Drug Utilization Research Group = Grupul de Studiu pentru Utilizarea Medicamentelor**), prin extinderea documentelor, **European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA)**, de către specialiști norvegieni sistemul, de clasificare al medicamentelor **ATC**.

1981 preluat de către OMS,

1996, OMS recunoaște necesitatea utilizării sistemului de clasificare **ATC/DDD** ca standard pentru studiile de utilizare a medicamentelor.

1992 a fost publicată Prima ediție a Ghidului de clasificare a **ATCvet**, urmat de ediții revizuite în **1995** și **1999**.

În țările UE, produsele medicinale veterinare sunt prezentate în mai nou în conformitate cu sistemul ATCvet în **cataloge de medicamente**, iar sistemul este folosit ca **instrument administrativ**.

Deoarece multe substanțe sunt utilizate atât în medicina umană cât și în cea veterinară, posibilitatea de a lega sistemele de clasificare pentru cele două zone este de o valoare considerabilă.

ATCvet, dezvoltat în strânsă asociere cu sistemul ATC.

În sistemul de clasificare

Anatomic-Terapeutic-Chimic (ATC)

medicamentele sunt împărțite în grupe în funcție de:

- organul sau sistemul țintă
- proprietățile lor chimice,
- proprietățile lor farmacologice și terapeutice.

În Codul ATCvet, a fost creat prin introducerea literei **Q** în partea din față a codul ATC, medicamentele sunt împărțite în **15 grupuri anatomice**, clasificate ca: **QA-QV (nivelul 1)**.

Acestea sunt subîmpărțite în **grupe terapeutice principale (nivelul 2)**, codificate de exemplu ca: **QA01, QA02, QA03...**

Două niveluri de **subgrupuri chimice/terapeutice/farmacologice (nivelurile 3 și 4)**, exemplu: **QA02A , QA02B**, etc la nivelul al **treilea** și respectiv, **QA02AA, QA02AB**, etc la al patrulea, furnizează alte subdiviziuni.

La nivelul 5, de exemplu: **QA02AA01**, sunt clasificate **substanțele chimice**.

Grupurile anatomice – (MV, Q)

Nivelul 1 ATC

QA	Tractul alimentar și metabolismul	A
QB	Sângele și organele hematoformatoare	B
QC	Sistemul cardiovascular	C
QD	Sistemul pentru afecțiuni dermatologice	D
QG	Sistemul genitor-urinal și al hormonilor sexuali	G
QH	Hormoni sistemici, exclusiv hormoni sexuali și insulina	H
QI	Sistemul pentru preparate imunologice	-
QJ	Antiinfecțioase pentru utilizare sistemică	J
QL	Agenți antineoplastici și imunomodulatori	L
QM	Sistemul musculo-scheletic	M
QN	Sistemul nervos	N
QP	Produse antiparazitare, insecticide și repelenți	P
QR	Sistemul respirator	R
QS	Organe senzoriale	S
QV	Diverse	V

Coduri din nivelul 2 - exemple

- QJ** Antiinfecțioase pentru utilizare sistemică
- QJ51** Antibiotice pentru utilizare intramamară
- QJ54** Antimicobacteriene pentru utilizare intramamară

Coduri din nivelul 3 - exemple

- QJ51** Antibiotice pentru utilizare intramamară
- QJ51F** Macrolide și lincosamide pentru utilizare intramamară
- QJ51G** Aminoglicozide antibacteriene pentru utilizare intramamară
- QJ51R** Combinații de antibacteriene cu utilizare intramamară

Coduri din nivelul 4 - exemple

- QJ51R** Combinații antibacteriene pt. utilizare intramamară
- QJ51RF** Macrolide, combinații cu alte antibacteriene
- QJ51RG** Combinații de aminoglicozide antibacteriene,
- QJ51RV** Combinații de antibacteriene și alte medicamente

Coduri din nivelul 5 - exemple

- QJ51R F** Macrolide, combinații cu alte antibacteriene
- QJ51RF01** Spiramicina, combinații cu alte antibacteriene

Exemplu: clasificarea **ATC a ampicilinei** pt. utilizare sistemică:

J - antiinfecțioase generale pentru utilizare sistemică
(nivelul 1, **grupul anatomic principal**)

01 - Antibacteriene pentru utilizare sistemică
(nivelul 2, **grup principal terapeutic**)

C - Beta-lactamine antibacteriene,
(nivelul 3, **subgrup terapeutic**)

A - Peniciline cu spectru larg,
(nivelul 4, **subgrupul chimic/terapeutic**)

01 - Ampicilina
(nivel 5, subgrupul pentru substanțe chimice).

Ampicilina uz sistemic, cod ATC = **J01CA01**

Nivelul	0	1	2	4	5	
Cod ATC	J	01	C	A	01	
<u>Cod ATCvet</u>	<u>Q</u>	<u>J</u>	<u>01</u>	<u>C</u>	<u>A</u>	<u>01</u>

2. comercializare și legislație

Introducerea medicamentelor pe piață

**în
Romania**

Legislatia natională conexă:

- ▶ **Ordonanta 42/2004 din 29/01/2004**
...privind organizarea activității veterinare
- ▶ **Legea 215/2004 din 27/05/2004**
...aprobarea OG 42/2004 privind organizarea activității veterinare cu modificările și completările ulterioare
- ▶ **Legea 127/2005 din 17/05/2005**
...aprobarea OUG 88/2004 pt. modificarea și completarea OG 42/2004 privind organizarea activității sanitare veterinare și siguranța alimentelor
- ▶ **Ordinul 187/2007 din 31/10/2007**
...privind Codul produselor medicinale veterinare

▶ **Ordinul 4/2004 si Ord. 82/2004 din 29/09/2004**

.... privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea si utilizarea produselor medicinale veterinare și a altor produse a.u.v.

▶ **Ordinul 184/2006 din 14/08/2006 și Ordinul 58/2010**

.... privind formularele de prescripție medicală cu regim special și cu timbru sec pentru eliberarea produselor medicinale veterinare și a normelor metodologice referitoare la utilizarea acestora

▶ **Ordinul 185/2006 din 14/08/2006**

.... privind condițiile de organizare și funcționare a unităților farmaceutice veterinare - abrogat de **Ord. 16/2008 din 27/02/2008** ... privind condițiile de organizare și funcționare a unităților farmaceutice veterinare și a unităților destinate comercializării animalelor de companie

Reglementările UE conexe

► **Regulamentul Comisiei (CE) 540/1995 din 10/03/1995**

... dispozitii de comunicare a reacțiilor adverse neasteptate suspectate care nu sunt grave, ce apar fie în Comunitate, fie într-o țară terță, la medicamentele de uz uman sau veterinar autorizate în conformitate cu dispozițiile din **Regulamentul Consiliului (CEE) nr. 2.309/1993**

► **Regulamentul Comisiei (CE) 1085/2003 din 03/06/2003**

... privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de comercializare acordate pt. medicamentele de uz uman și veterinar.

► **Regulamentul Consiliului (CEE) 1768/1992 din 18/06/1992**

... privind crearea unui certificat suplimentar de protecție pt. medicamente

Legislatia prevede reglementări asupra metodologiei, etapelor de parcurs: **cercetare, autorizarea fabricației și înregistrarea** condițiilor .

Autorizarea

- actul prin care se acordă **unităților producătoare** dreptul de a fabrica medicamente.

Înregistrarea

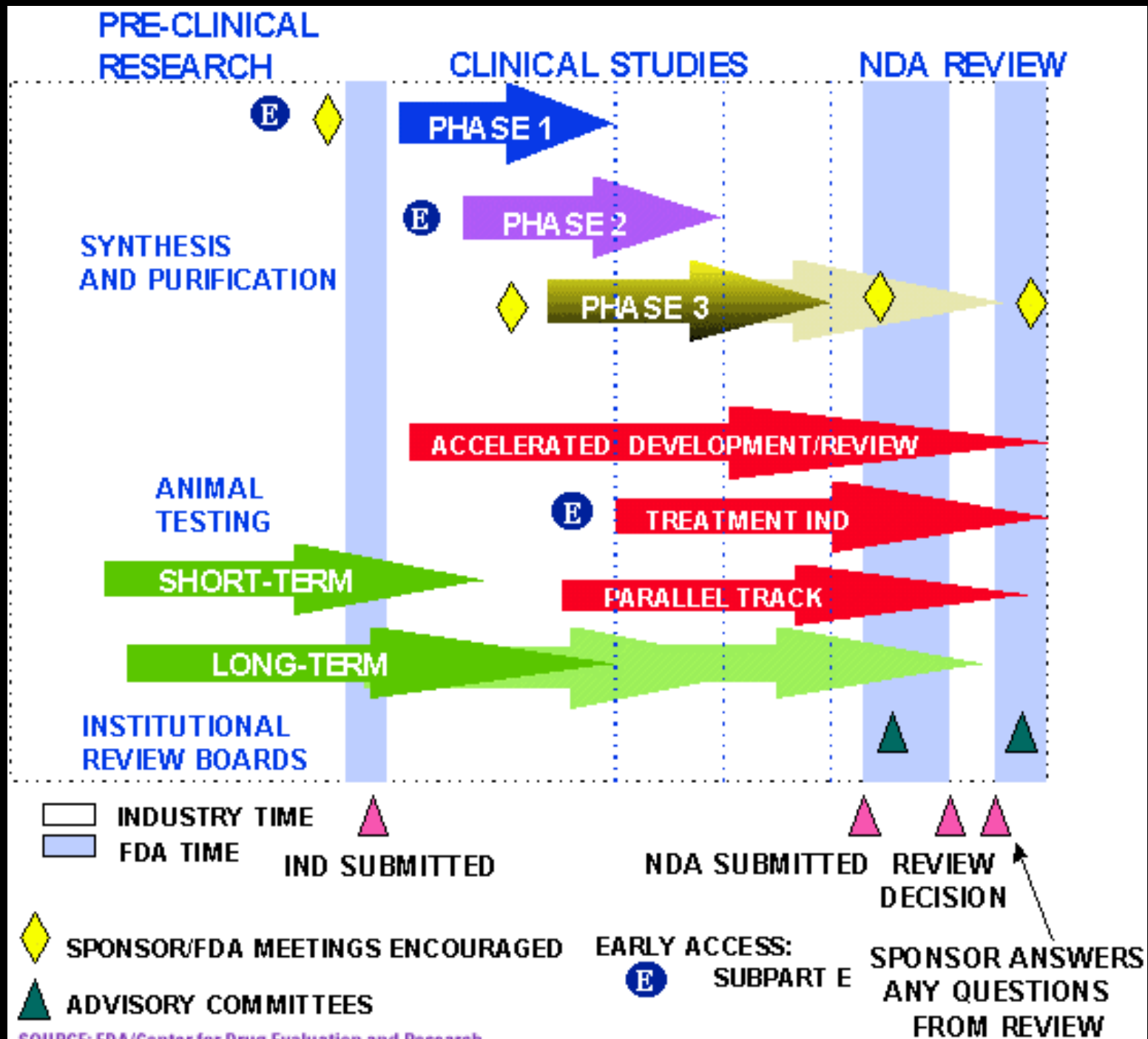
- operația pe baza căreia se emite actul prin care se permite **deținerea și eliberarea** de către farmacii și depozite, precum și uzul de către medici a unui medicament fabricat în țară sau din import.

Cererea de autorizare și/sau înregistrare a unui medicament se adresează **Comisiei pentru Avizarea și Înregistrarea Medicamentului Veterinar** de către instituția sau persoana responsabilă.

La cerere, conform instrucțiunilor EMA, se vor anexa obligatoriu și **dosarele medicamentului:**

- farmaceutic,
- **farmacologic preclinic,**
- **toxicologic preclinic și**
- **toxicologic clinic**

Sursa: http://www.drugs.com/img/approval_process.gif



- Probele sunt primite de **Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (ICPBMV)**, care va definitiva **proiectul de normă internă**.
- În cazul unor rezultate favorabile și după redactarea normei interne într-o **formă finală**, ICPBMUV va elibera **avizul de fabricație și înregistrare**.
- **Certificatul are valabilitate 5 ani** de la data emiterii și nu condiționează importul pt. alte produse, cu condiția nemodificării compoziției sau calității produsului.
- **Legislația actuală prevede reglementări cu privire la supravegherea medicamentelor pe parcursul utilizării lor terapeutice!**

ANSVSA poate anula un certificat de înregistrare și radia înregistrarea când medicamentul în cauză:

- are eficacitate **necorespunzătoare**,
- **nu corespunde** parametrilor de calitate GMP,
- prezintă **factori de risc la apariția reacțiilor** adverse sau grave,
- când **medicamentul e depășit de progresele** contemporane
- sau când **producătorul solicită** oprirea fabricației.

Medicul veterinar, prin pregătirea sa este specialistul cu atributii de farmacist veterinar!

Are toată responsabilitatea privind utilizarea produselor a.u.v.:

- **medicamente,**
- biopreparate,
- raticide,
- **insecticide,**
- dezinfectante și
- **alte produse** a.u.v. ce fac obiectul acestei activități.

Fapt:

Din nefericire
circulația
medicamentelor
a.u.v. se face
haotic!



Aproape
oricine
poate
cumpăra și
administra
medicamente
fără consult
și **fără** rețetă!



Problema devine
importantă mai
ales în cazul:

- **antibioticelor,**
- **sulfamidelor,**
- **substanțelor**
antiparazitare,
- **hormonilor**
cu remanență
considerabilă în
corpul animalelor,
cu urmări
importante!

Pentru îndeplinirea îndatoririlor medicul veterinar este obligat să își însușească și să respecte

Codul de Deontologie Medicală Veterinară.

Medicul veterinar este un specialist cu opțiuni decizionale, care poate să stabilească:

- mijlocul și schema de tratament în cazul asocierilor,
- să prevină riscul accidentelor medicamentoase,
- să răspundă de securitatea consumatorului.

Desfacerea produselor medicinale a.u.v., suplimentelor nutritive, biocidelor, cosmeticelor veterinare, para-farmaceuticelor, si a produselor tehnico-medice către populație va putea fi făcută numai prin intermediul:

- **farmaciilor veterinare și**
- **punctelor farmaceutice veterinare, după caz.**

În farmaciile veterinare din Romania au dreptul să **prepare și să elibereze** produse farmaceutice și alte **produse a.u.v. numai medicii veterinari!**

Substanțele active folosite se **vor aproviziona** de la **producătorii autorizați** și însoțite de buletine de analiză emise de unități autorizate.

Medicul veterinar **este obligat** să fie la curent cu:

- **noutățile terapeutice** și

- **legislația sanitară veterinară**, referitoare la activitatea de:

- **aprovizionare,**

- **transport,**

- **depozitare** și

- **comercializare**

a produselor de uz veterinar.

Conduita de supraveghere si control a unitatilor care produc, depoziteaza, comercializează și utilizează produse a.u.v. se executa conform **Programului de supraveghere, profilaxie si combatere a bolilor la animale, de prevenire a transmiterii de boli de la animale la om si de protectie a mediului**, aprobat prin ordinul presedintelui ANVSA

Controlul unităților se efectuează în baza:

- Ord. MAPAM 1111/2003

...**Codul referitor la produsele a.u.v.**,

- Ord. MAPAM 731/2003

... privind activitatea **ANSV in domeniul inspectiei farmaceutice veterinare** si a altor reglementari in vigoare.

Farmacile veterinare si punctele farmaceutice veterinare **nu sunt autorizate** să dețină sau să comercializeze:

- **produse imunologice** și respectiv,
- **kituri de diagnostic.**

Farmacile veterinare si punctele farmaceutice veterinare **trebuie** să respecte regulile de **Buna Practica Farmaceutica**, prevazute in *Anexa I-a* privind ... **activitatea ANSV in domeniul inspectiei farmaceutice veterinare**, aprobata prin: **Ordinul MAPAM 731/2003.**

In punctele farmaceutice veterinare se pot comercializa **numai produse în ambalaje originale, fără manipularea directa a produselor.**

Elementele de identificare la condiționările de medicamente

Substanțe active

Speciile țintă

Compoziția centezimală

Numărul de înregistrare al
produsului



Denumirea și sigla firmei

Denumirea comercială

Volumul și tipul condiționării
Data expirării

Schimbul

Numărul

Seria

Lotul

Semnalări speciale

Adresa producătorului

Așa cum este de așteptat:

...Medicamentele sunt substanțe care, în general, determină modificări favorabile în organism...

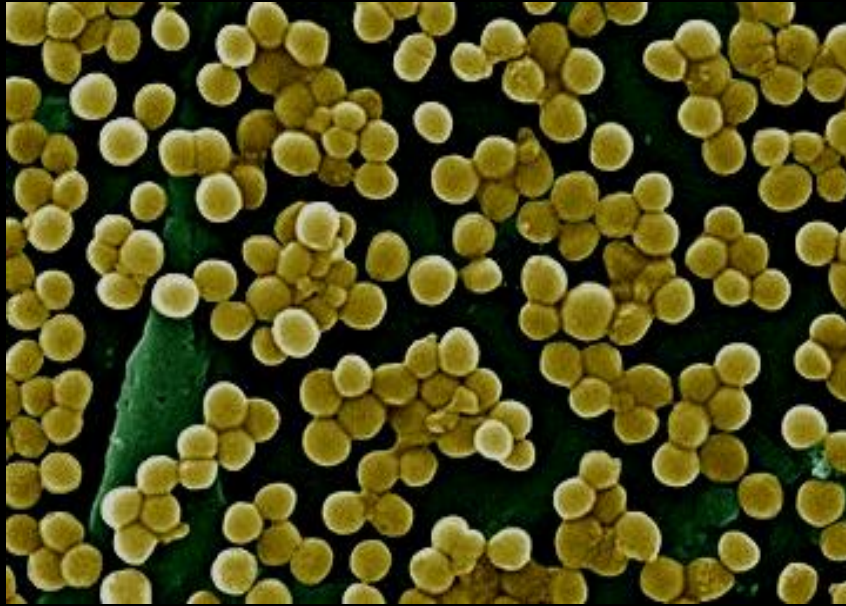
d_{ar}

... pot ,de asemenea, fi nocive datorită mai ales:

- ▶ efectelor nedorite**
- ▶ reziduurilor**
- ▶ fenomenelor de rezistență**

Urmările...

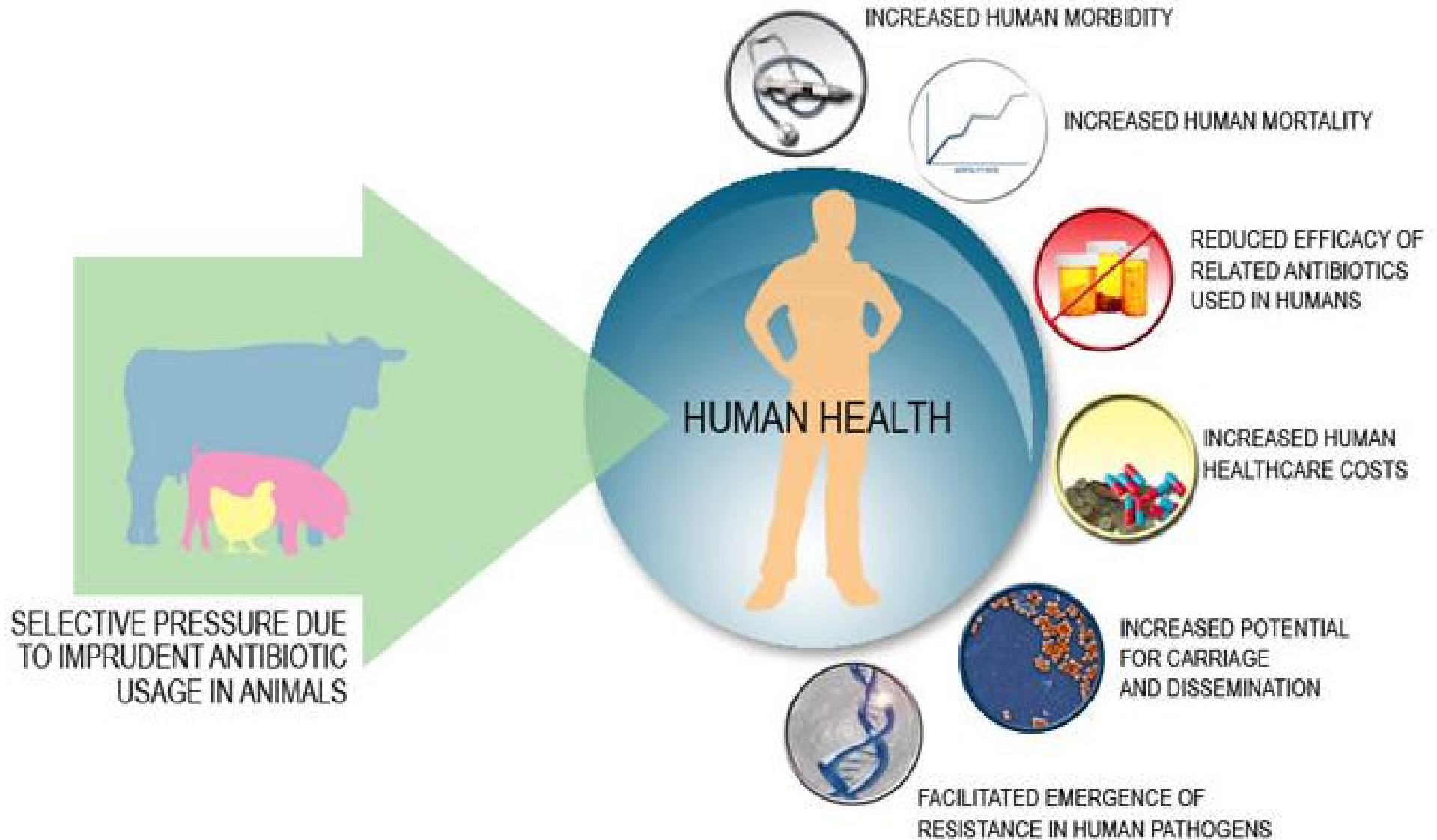
Tulpini Methicillin-Rezistente de *Staphylococcus aureus* (MRSA)
evidențiate prin Scanning Electron Micrograph (SEM)



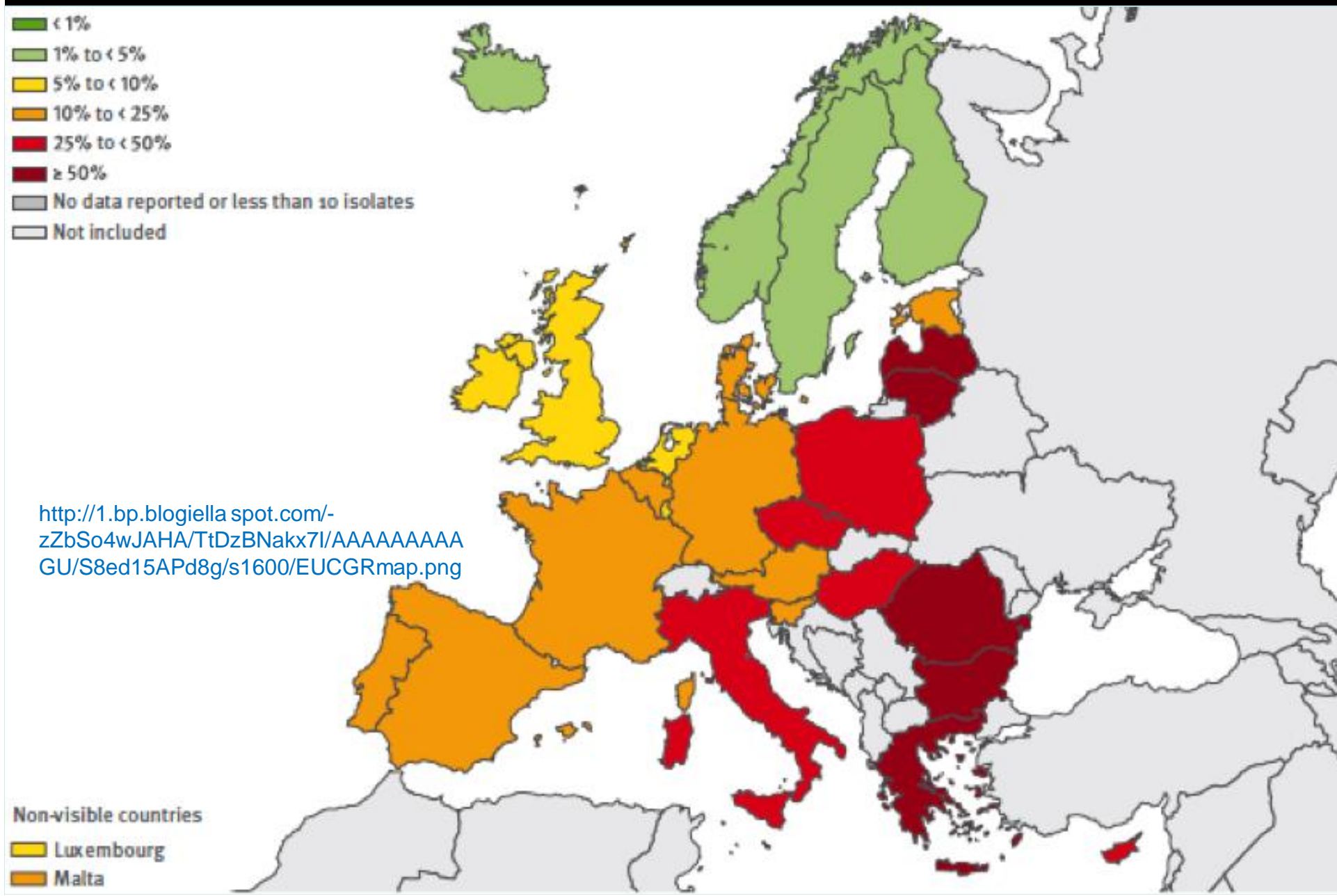
Mai mult de 70% din bacteriile
care determină infecții intra-
spitalicești sunt rezistente la cel
puțin un antibiotic

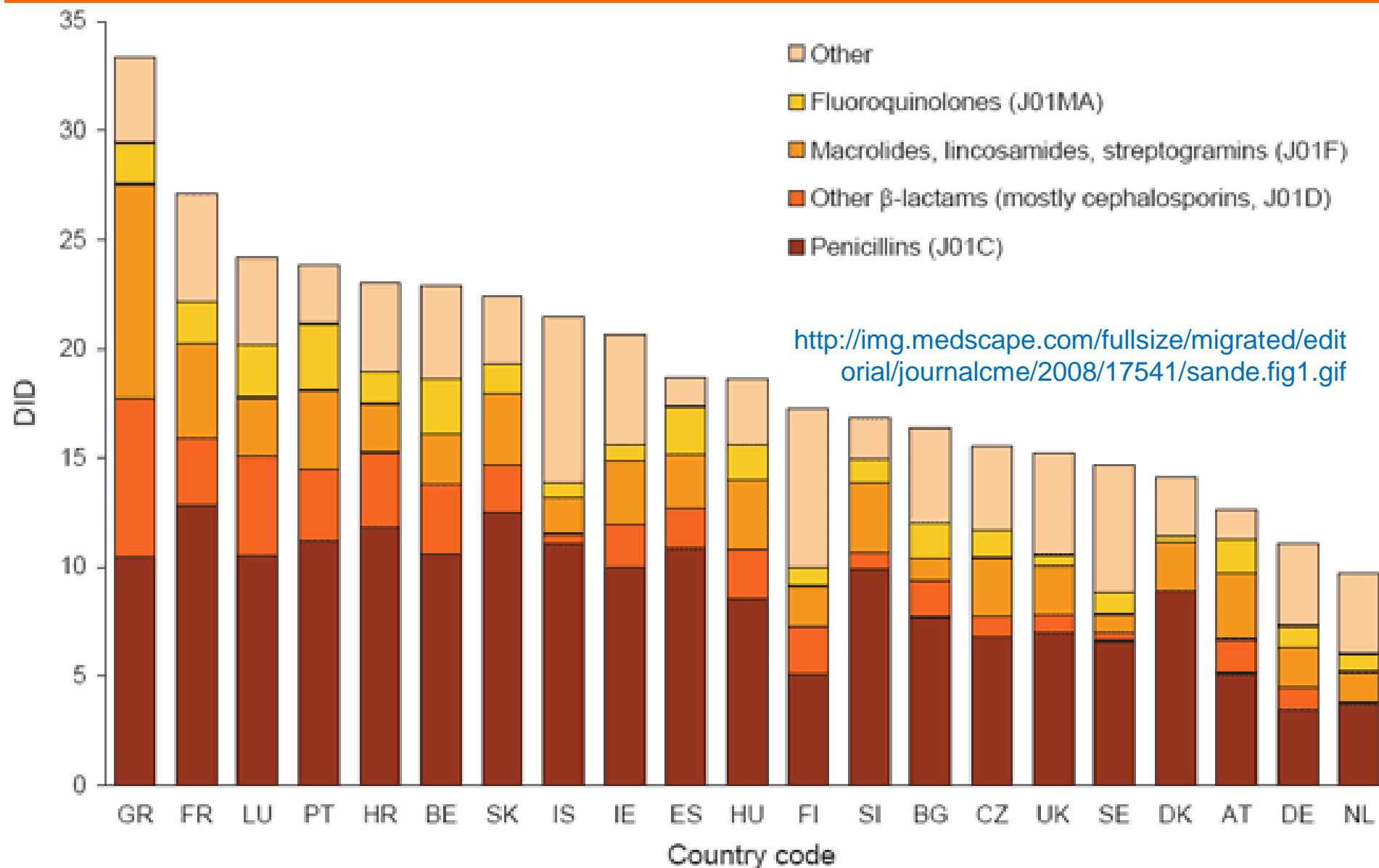
Sursa: http://img.timeinc.net/time/daily/2007/0706/a_lantibiotics_0618.jpg

Sursa: http://amrls.cvm.msu.edu/images/vph/HUMAN-HEALTH-IMPACT_3-copy.jpg

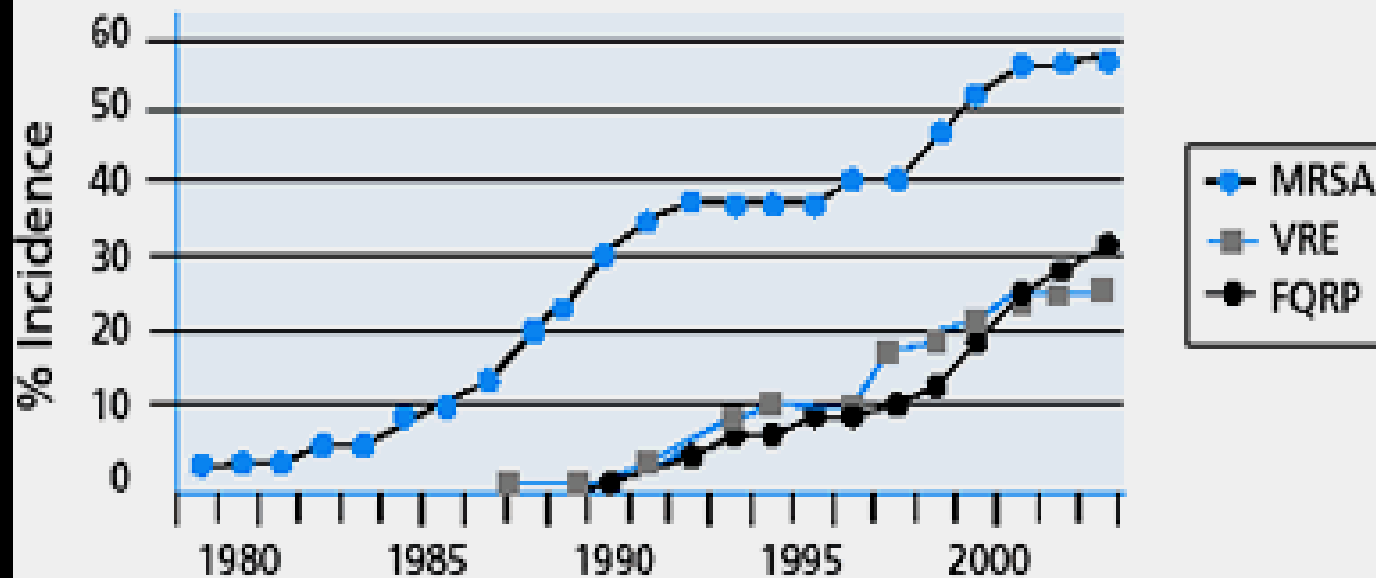


Klebsiella pneumoniae: proporția izolatelor rezistente la a treia generație de ceflosporine 2010





Resistant Strains Spread Rapidly



Source: Centers for Disease Control and Prevention

MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*

VRE = Vancomycin-resistant Enterococci

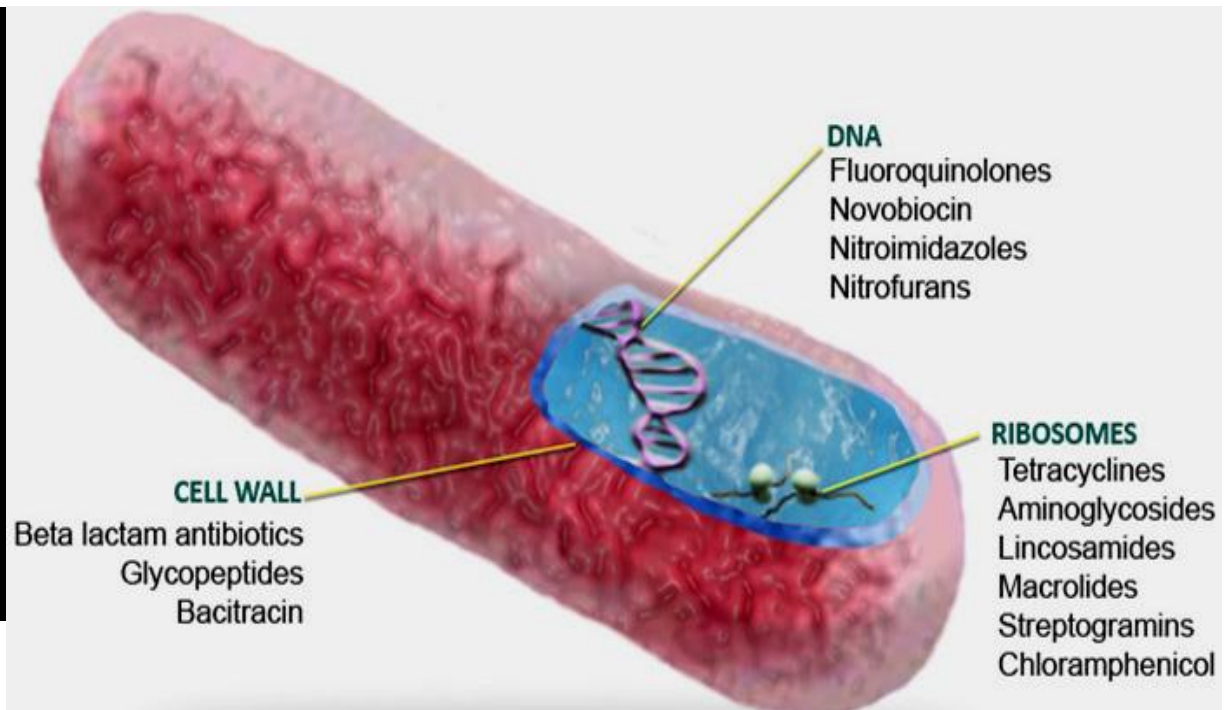
FQRP = Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Evoluția rezistențelor la antibiotice in SUA

Sursa: Gregory Möller, Ph.D., University of Idaho

Un mecanism
descoperit recent este:
Ply Sly mechanism

Medical Technology



How Bacteria Fight Back

Antibiotics kill bacteria by blocking necessary enzymes (see 1, above). But bacteria ply sly mechanisms for evading attack. They spew out enzymes to slice apart the antibiotic (2). They close off the cell wall to prevent penetration (3). They pump out the antibiotic before it can kill (4) or change the targeted enzyme to disable the drug (5). And they easily pass on the best tools to still other bugs.

Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad/2007/07/22/43701_0.jpg

Cel mai adesea, microorganismele pot genera rezistență, ele posedând „forme de inteligență”, în consecință, noile tipuri de medicamente vor trebui să “identifice„ acele căi care le fac și mai ”inteligente„ !

În acest context terapeutică modernă trebuie să ofere caracteristici specifice **care pot reduce morbiditatea și mortalitatea la om și animale.** Cele mai importante sunt:

- ▶ **terapia invazivă minimală**
- ▶ **funcțiile cu densitate înaltă**
- ▶ **concentrațiile în volume foarte mici**

Măsuri în U.E.

În Europa medicamentele veterinare pot fi prescrise, eliberate și manipulate de către **trei categorii de profesioniști:**

- **Medici veterinari,**
- **Farmacisti și**
- **Suitably Qualified Person (SQP)**

Ca formulare există:

- **Prescription Only Medicine – (POM-V)**
- **Prescription Only Medicine – (POM-VPS)**
- **Non-Food Animal – (NFA-VPS)**
- **Authorised Veterinary Medicine – General Sales List (AVM-GSL)**

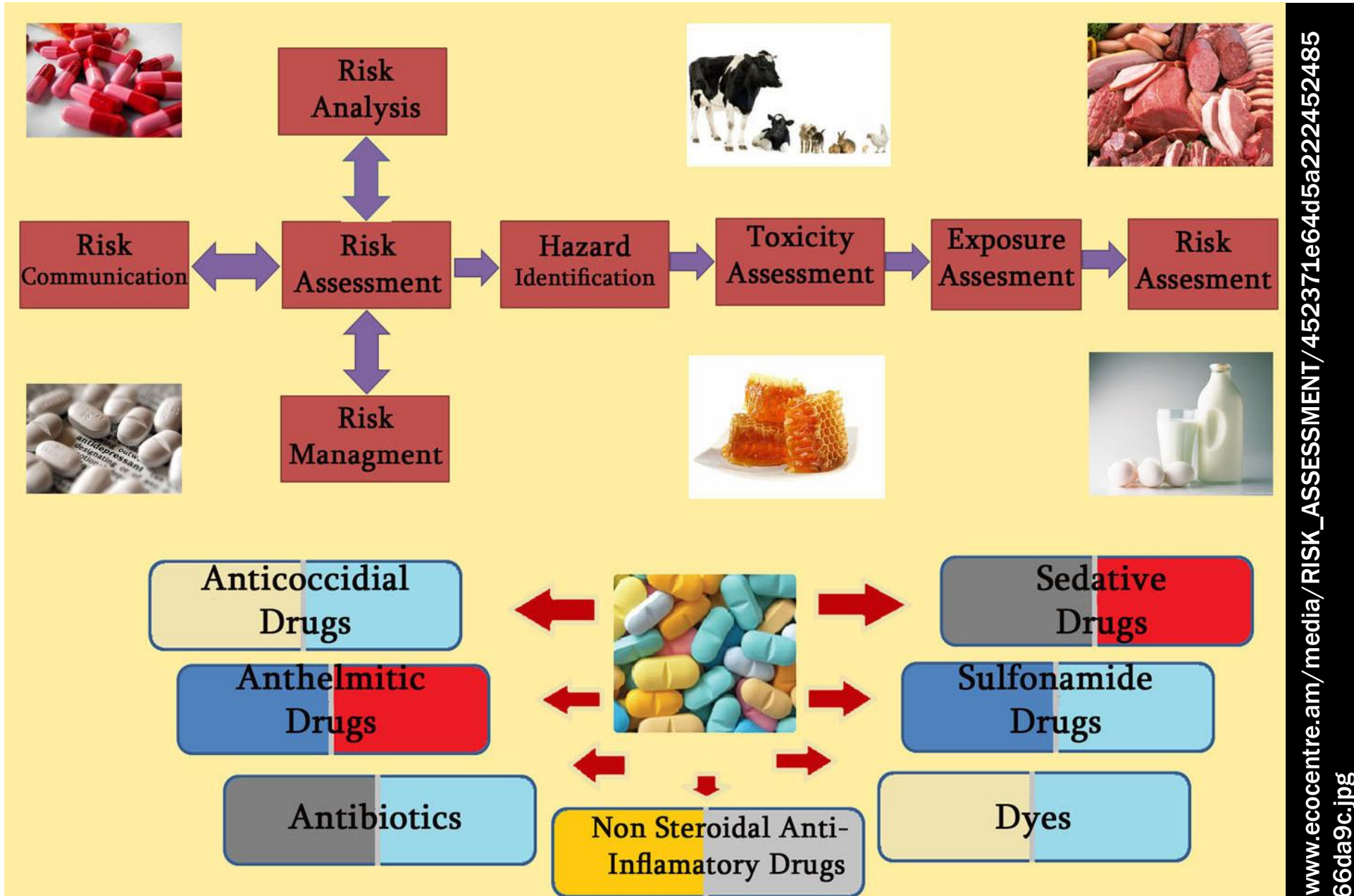
Medicamentele pentru SAES (Small Animal Exemption Scheme) speciile pet (pești de acvariu, păsări de colivie, dihori și rozătoare, porumbei, animale de terariu) se pot comercializa fără rețetă.

- Medicamentele POM pot fi obținute numai de la o **farmacie** sau de la un **medic veterinar autorizat**.
- Medicul veterinar **poate deține stocuri de produse** și poate, în anumite condiții, **să aprovizioneze direct** cu produse veterinare pt. tratarea animalelor aflate în grija sa.
- Fabricile de furaje, care au licență, **pot deține premixuri medicamentate autorizate** în scopul producerii de medicamente hrana pentru animale (EC Regulation 1831/2003.)
- Fermierii pot obține furaje medicamentate pentru animale de de la fabricile de furaje **doar pe bază de rețetă**.

- Medicii veterinari **trebuie să utilizeze** produse medicamentoase înregistrate pentru fiecare specie de animale în parte.
- În cazul în care un produs înregistrat **nu există pentru o specie**, atunci medicul veterinar **poate prescrie sau utiliza** în mod excepțional, un produs a.u.v. înregistrat **pentru o altă specie** sau **pentru o altă afecțiune** la aceeași specie, sau, în cazul în care acest lucru nu există, un produs înregistrat medical pentru utilizare la om.
- În conformitate cu reglementările UE, pot fi utilizate numai medicamentele pentru care a fost stabilit deja MRC (nivelul maxim de reziduuri).

Sunt utilizate (doar!) de către medicul veterinar:

- **analgezicele,**
- **non-steroidienele și anti-inflamatoriile,**
- **anestezicele pentru inhalare și injectare,**
- **euforizantele cu acțiune directă, (maxim 5 zile)**
- **parasimpatomimeticele,**
- **hormonii și compușii: adrenocorticotrop, steroizii naturali și sintetici, ocitocina, progestagenii,**
- **beta-agoniștii (și doar pt. tratamentul cabalinelor),**
- **prostaglandinele și compușii similari,**
- **fluorochinolonele injectabile.**



Se face analiza de risc și se monitorizează nivelurile de toleranță la reziduurile de medicamente de origine animală

Sursa:

http://www.ecocentre.am/media/RISK_ASSESSMENT/452371e64d5a2224524855d10a66da9c.jpg

Metodologii conexe utilizate

Nerespectarea acestor măsuri duce:

pe termen scurt

- alergii
- toxicitate

pe termen lung

- efecte microbiologice
- carcinogenicitate
- teratogenitate
- efecte asupra reproducerii

Evaluarea expunerii la medicamente

- teste pe animale de laborator
- stabilirea NOAEL.
- factorii de siguranță.
- doza zilnică acceptabilă (DZA).
- sensibilitatea la sub-populații.
- evaluarea expunerii.
- consumul alimentar.

3. farmacovigilența veterinară

Farmacovigilența veterinară = totalitatea activitatilor de:

- detectare,
- evaluare sistematică,
- validare,
- înregistrare,
- urmărire și prevenire a reacțiilor adverse,

la produsele medicamentoase destinate uzului veterinar.

Principalii termeni utilizați:

a) Reacția adversă

reacție dăunătoare și neintenționată, care apare la doze utilizate în mod normal pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul bolii sau pentru modificarea unor funcții fiziologice;

b) Reacția adversă gravă

reacție adversă care:

- se finalizează cu moartea animalului,
- pune în pericol viața animalului,
- necesită tratamente conservative,
- duce la infirmitate/incapacitate persistentă sau semnificativă sau la malformații congenitale/defecte de naștere.

c) reacția adversă neașteptată

R.A. a carei natură, severitate și/sau rezultat nu corespund informațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului;

d) reacția adversă gravă și neașteptată

R.A. care împlinește cumulativ prevederile literelor b și c

e) reacția adversă la om:

R.A. negativă și neintenționată care apare la om în timpul expunerii la un medicament veterinar.

Farmacovigilența veterinară

Principalele obiective:

- **uzul în siguranță a medicamentelor a.u.v.;**
- **siguranța produselor de origine animală;**
- **siguranța pt. persoanele care ajung în contact cu produse a.u.v.;**
- **siguranța mediului.**

**Reacțiile adverse vor fi raportate
(chiar și dacă doar sunt suspectate) cele:**

- care conduc spre moarte,
- care se materializează în semne de durată sau permanente,
- neașteptate nementionate în instrucțiuni sau pe ambalaje,
- la medicamentele a.u.v. care apar la om,
- care sunt observate după utilizare off-label,
- lipsa eficacității așteptate (posibil datorită rezistenței),
- care determină apariția unor reziduuri nesigure,
- posibile probleme de mediu.

Regulation (EU) No 1235/2010 of the
European Parliament and of the Council

▼
851/81

▼
852/81

▼
667/90

▼
74/92

▼
82/2001

▼
28/2004 Community code relating to veterinary medicinal products

Directivele UE ale medicamentului

EMEA?

Reglementarea **2309/93** stabilește procedura de autorizare centralizată pt. produsele medicamentoase de uz uman și/sau veterinar și a stat la baza înființării **EMEA = European Medicines Agency**

Odată cu adoptarea Reglementării **1308/99** EMEA (acum EMA) a devenit forul responsabil cu toate determinările necesare pentru:

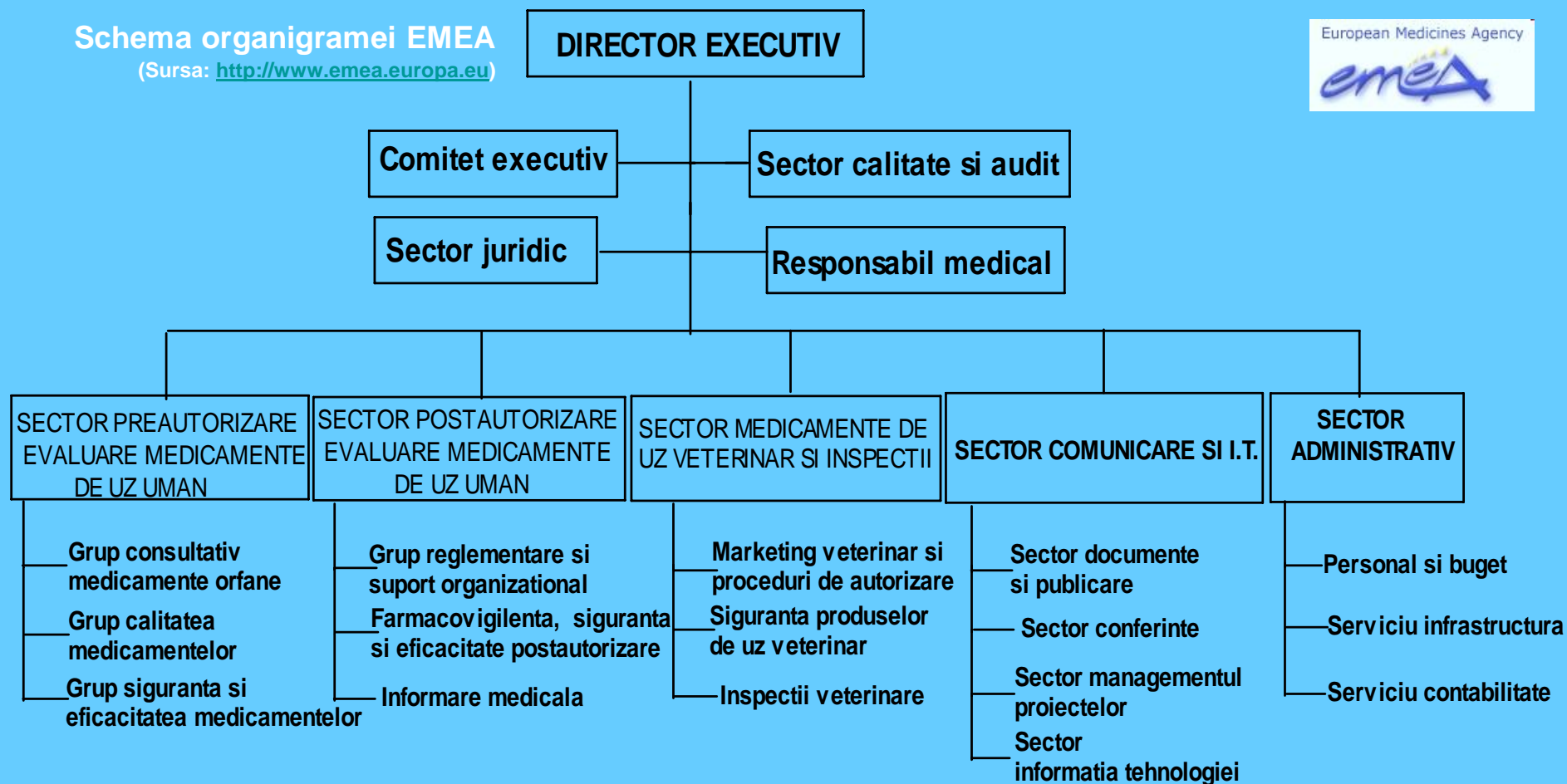
- 1) **autorizarea produselor medicamentoase**
- 2) **organizarea și coordonarea sistemului de farmacovigilența în statele membre UE.**

European Medicines Agency – EMEA

organismul care răspunde de evaluarea și supravegherea produselor medicamentoase în U.E.

Schema organigramei EMEA

(Sursa: <http://www.emea.europa.eu>)



Acest obiectiv se poate realiza prin adoptarea rapidă a instrucțiunilor:

The rules governing medicinal products in the European Union

- Vol. 1. Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use**
- Vol. 2. Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use**
- Vol. 3. Scientific guidelines for medicinal products for human use**
- Vol. 4. Good manufacturing practice (GMP) Guidelines**
- Vol. 5. Pharmaceutical legislation Medicinal Products for Veterinary Use**
- Vol. 6. Notice to Applicants and Regulatory Guidelines for Medicinal products for veterinary use**
- Vol. 7. Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use**
- Vol. 8. Maximum residue limits guidelines (MRL)**
- Vol. 9. Pharmacovigilance guidelines**
- Vol. 10. Clinical trials guidelines**

Subcomitetele CVMP

- ▶ Efficacy Working Party (EWP-V)
- ▶ Immunologicals Working Party (IWP)
- ▶ Joint CHMP/CVMP Quality Working Party (QWP)
- ▶ Pharmacovigilance Working Party (PhVWP-V)
- ▶ Safety Working Party (SWP-V)
- ▶ Scientific Advice Working Party (SAWP-V)
- ▶ Environmental Risk Assessment Working Party (ERAWP)
- ▶ Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM)
- ▶ Working Group on Quality Review of Documents (QRD)

Volumul nr. 9

al Rules Governing Medicinal Products in the European Union acoperă problematica medicamentelor prin volumele de norme:

9a: Guidelines on Pharmacovigilance for Human Use
Liniile directoare asupra farmacovigilenței pentru uzul uman) și

9b: Guidelines on Pharmacovigilance For Veterinary Use
Linii directoare asupra farmacovigilenței pentru uzul veterinar

Sistemul
de farmacovigilență european
EudraVigilance



Sistemul *EudraVigilance*, de urmărire a reacțiilor adverse și farmacovigilență a fost înființat de către EMEA în **2000** în cadrul sistemului denumit *EudraNet*.

Datele despre modul de funcționare al Eudravigilance în Draftul:

Eudravigilance access policy for medicines for veterinary use (Doc. Ref. EMEA/113700/2008) ap. 12 Ian. 2009

EudraVigilance Veterinary (EVVet) este baza de date a UE pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate la medicamentelor veterinare.

Primul stat care a introdus la nivel legislativ national Reglementarea **726/2004** a fost **Marea Britanie în 20 nov. 2005.**

Componentele Eudravigilance Veterinary System

<http://eudravigilance.emea.europa.eu/veterinary>

conform Reglementării UE 726/2004 conține:

1. EudraVigilance Gateway

sistemul general de procesare al datelor;

2. EudraVigilance Veterinary

colectează, colează și evaluează rapoartele adverse suspecte a.u.v.;

3. EudraVigilance Veterinary Medicinal Product Dictionary

permite standardizarea informațiilor despre produselor medicinale cu raportări ale reacțiilor adverse a.u.v.;

4. EudraVigilance Veterinary Data Warehouse & Analysis System

sustine activitatea de farmacovigilență și risc-management.

Accesul la sistemul *EudraVigilance Veterinary Data*

se adresează:

Autorităților Competente din Comisia Europeană și EMEA

(Access Category I)

Profesioniștilor din sănătate și publicului

(Access Category II)

Posesorilor Autorizațiilor de Comercializare

(Access Category III)

o persoană autorizată poate fi:

Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance

= Persoana Calificată Responsabilă cu Farmacovigilența

conform Art. 48, Regl. 726/2004 și Art. 74, Dir. 82/2001.

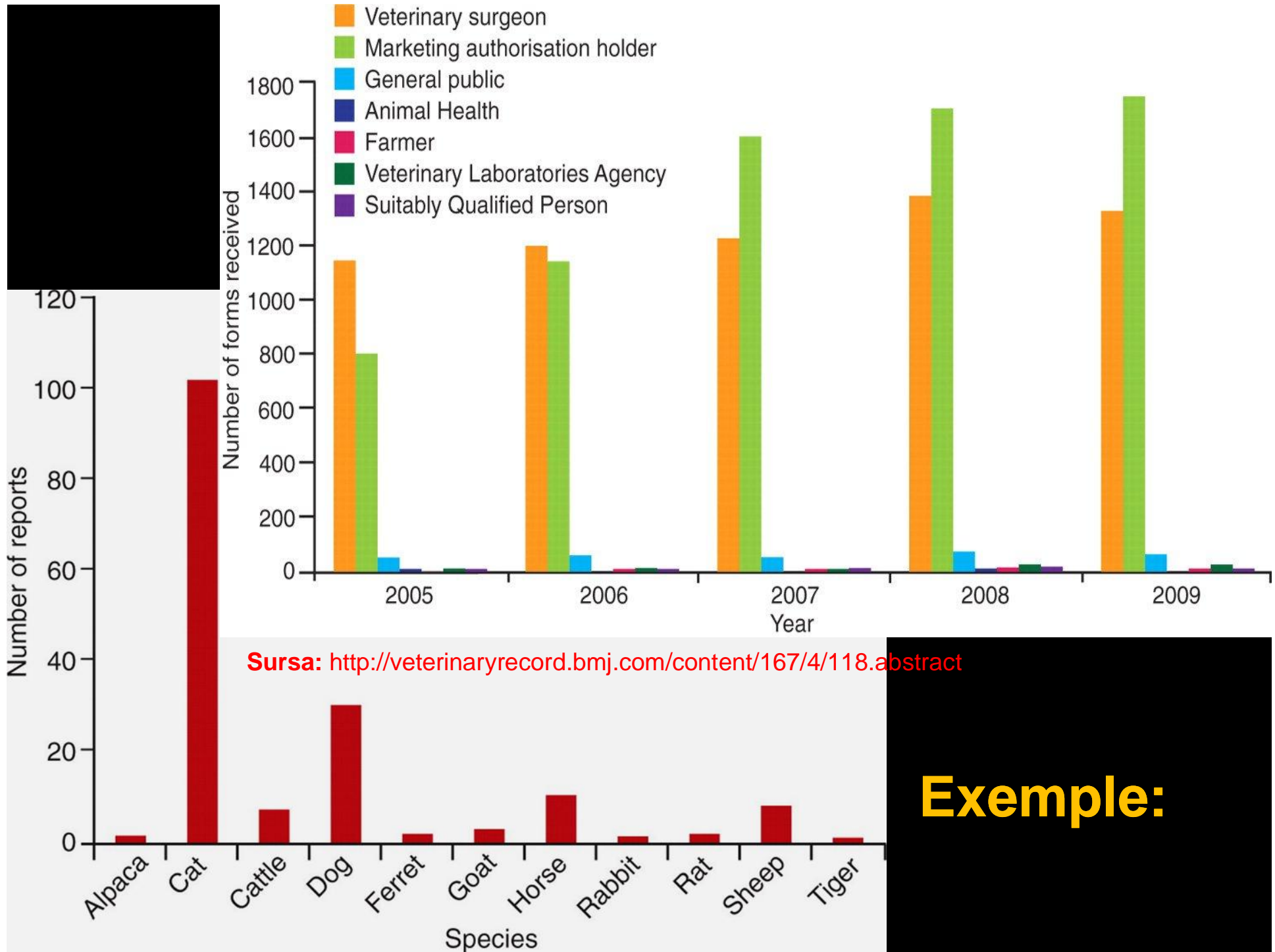
The appointed *EudraVigilance* Deputy

= Reprezentantul EudraVigilance

numit de către EMA conform procesului de înregistrare
EudraVigilance Veterinary.

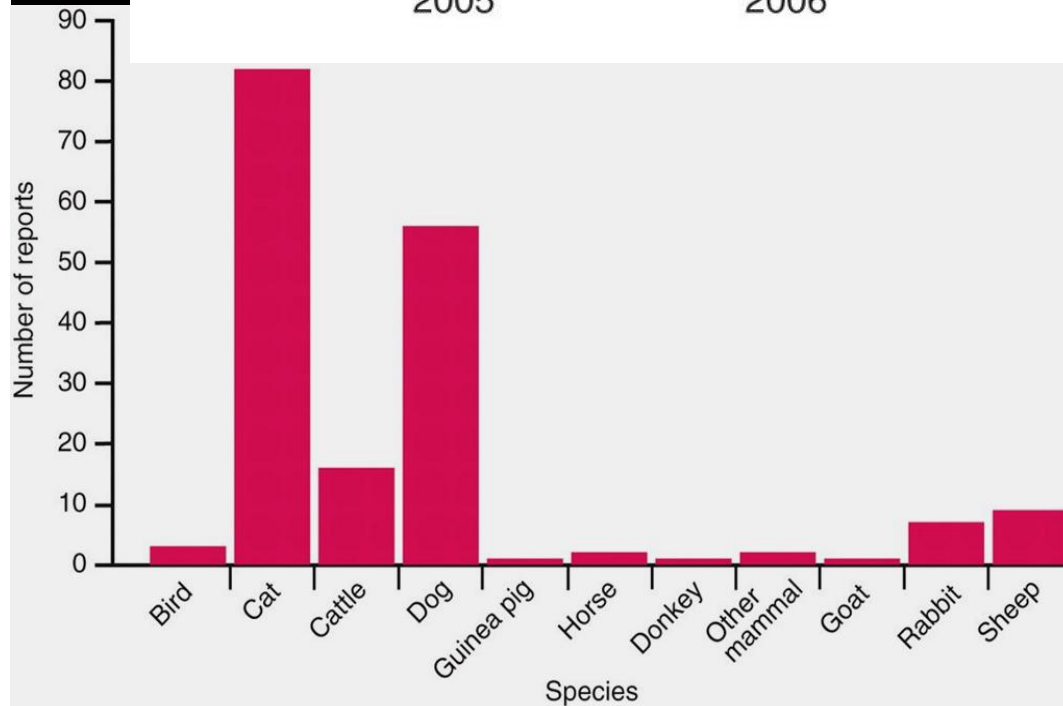
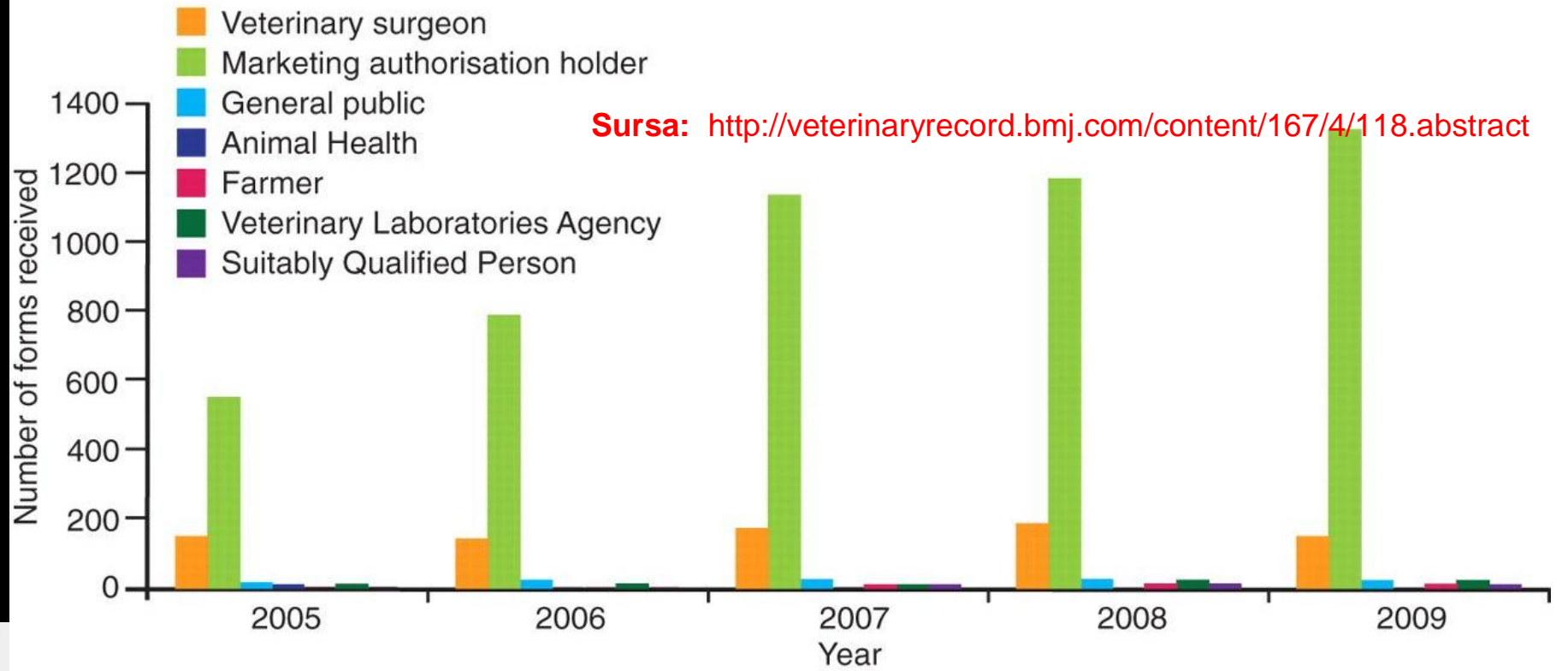
Modul de raportare al reacțiilor adverse

- **Periodic Safety Update Report (PSUR) = Raportul Periodic de Siguranță Actualizat;**
- PSUR pt. fiecare produs a.u.v., inițial, din **6 în 6 luni** sau **1 an** interval, iar după primii **patru la cinci ani** de depunere anuală, perioada de depunere va fi crescută la **trei ani**, dacă nu a mai fost nici un fel de raportare a vreunei reacții adverse.
- posesorii autorizațiilor de comercializare a medicamentelor a.u.v. au obligația să raporteze reacțiile adverse serioase suspectate la om consecutiv contactului cu acestea.
- Într-o perioadă de **15 zile** de la primirea unui asemenea raport, acesta va fi trimis către autoritatea competentă să asigure o supraveghere a profilului de siguranță a produsului și să ia măsurile care se impun.



Sursa: <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/167/4/118.abstract>

Example:



Statistica sumară a rapoartelor pe specii țintă*

Sursa: EMEA/CVMP/PhVWP/72829/2007/18 Feb. 2008

* Rapoarte între 15 Decembrie 2006 - 14 Decembrie 2007

Animale incluse în raport (n)	Animale afectate (n)	Animale care au murit sau au fost eutanasiate (n)	Total, rapoarte (n)	
Animale de rentă	14898	3989	940	145
Bovine	8532	2192	270	103
Ecvine	153	29	12	15
Porcine	6213	1768	658	27
Animale de companie	1644	1166	910	1139
Canine	791	704	553	706
Feline	482	416	313	414
Iepuri și animale de blană	360	35	35	12
Rozătoare	11	11	9	7
Altele	22	20	16	17
Total	16564	5175	1866	1301

În medicina veterinară românească, în ordine, cel mai adesea, reacțiile adverse au fost identificate în subramurile:

- **dermatologie,**
- **anesteziologie,**
- **alergologie și, în general,**
- **în terapeutica curentă a clinicilor de profil.**

Sistemul de farmacovigilență din România

Pentru a asigura siguranța permanentă a medicamentelor a.u.v. este necesar un Sistem național de farmacovigilență

Acest sistem este utilizat pentru a colecta informații utile privind supravegherea produselor medicamentoase, cu referire la reacțiile adverse la animale.

Centralizarea datelor pentru medicamentele veterinare este realizată de către ANSVSA prin **Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz veterinar (ICPBMV).**

Raportul despre o reacție suspectată adversă trebuie să conțină obligatoriu:

- I. Date generale**
- II. Date despre animal**
- III. Detalii despre Produsul Suspect**
- IV. Date despre tratament**
- V. Date despre alte produse utilizate concomitent**
- VI. Detalii despre reacția(iile) adverse suspectate**
- VII. Alte informații**
- VIII. Ancheta**
- IX. Studiul cauzalității**

Testarea de cauzalitate se efectuează folosind sistemul **A.B.O.N.**

Conform sistemului se constituie **patru categorii de cauzalitate:**

Categoria "A":
probabil

Categoria "O":
neclasificat (informație insuficientă
pentru a trage o concluzie)

Categoria "B":
posibil

Categoria "N":
puțin probabil (de a fi legat de
medicamentul suspionat)

Sistemul însumează constatările:

- R.A. la utilizare **în conformitate** cu prospectul;
- R.A. când medicamentul nu a fost folosit în conformitate cu prospectul (la alte specii, alte moduri, căi, doze);
- observații legate de **întârzierea parțială sau totală** în apariția efectului terapeutic;
- **R.A. la oameni** în timpul utilizării la pacienții animalați a produselor a.u.v.;
- observații asupra **prezenței posibilelor reziduri** în organismul animal;
- observații legate de **poluarea mediului** cu medicamente;

Principalele amenințări din perspectiva UE:

- **Medicamente interzise / neautorizate**
- **Substanțe hormonale utilizabile în creșterea masei musculare**
- **Cloramfenicolii & nitrofuranii**
- **Medicamentele “MRL”**
- **Antibioticele ce determină rezistența**

Medicamente veterinare interzise la animalele de rentă
Categorii definite de Reglementarea 96/23/EC:

- **A1-A5: substanțe anabolice**
- **A6: medicamente neautorizate**
 - **B1: antibacteriene**
 - **B2: alte produse veterinare**
- **B3: alte substanțe & contaminanții mediului**

Categoria A6:

- *Aristolochia*
- Cloramfenicolul
- Chlorpromazina
- Colchicina
- Dapsona
- Dimetronidazolul
- Furazolidona
- Metronidazol
- Nitrofurani
- Ronidazol

prin documentul **EMA-CVMP-601-02-Report-form-Final**, adoptat în 2003 se prezintă formularul denumit: **Common EU Reporting Form for MAHs** = Formularul Comun raportare în UE al Posesorilor Autorizațiilor de Comercializare unde sunt prezentate

EudraNet mai culege informații legate despre:

- Reguli de bună practică de fabricație, **EudraGMP**,
- Despre studiile clinice asupra medicamentelor, **EudraCT**,
- Despre studiile de farmacie, **EudraPharm**,
- Prezintă legislația din acest domeniu, **EudraLex**.

Prin Ordonanța nr. 42 cu privire la organizarea activității veterinare (publ. în MO nr. 94. din 31/01/04) la art. 46, pct.4 apare pentru prima oară necesitatea exprimată ca:

Autoritatea veterinară centrală elaborează și pune în aplicare un program de farmacovigilență,

iar prin Ordinele cu numerele: 406, 408 și 410 (din 19.04.05) (publ. în MO nr. 461. din 31.05.05) sunt descrise ghidurile de procedură privind:

Reglementările privind activitatea de farmacovigilență și Procedura care trebuie urmată de autoritățile competente în desfășurarea activității de farmacovigilență.

Medicii practicieni români pot face observații asupra medicamentelor prin telefon sau fax, sau cel mai adesea prin **formulare tip** sau, dacă sunt conectați la internet, direct către **Serviciul de farmacovigilență**, din cadrul DSVSCA județene.

Acestea prin persoanele denumite **raportori** efectuând mai departe transferul de date către **CTS (Common Tracking System)**, cel care permite vizualizarea întregului sistem informatic **EUDRA**

Conectarea la sistemul CTS (Common Tracking System), a fost efectuat deja de către ANM (Agenția Națională a Medicamentului din România), **din 8 iunie 2006**, după un audit efectuat de către EMEA în perioada 07-08.06.06).

Formularele de raportare a reacțiilor adverse

Formularul simplu de Farmacovigilență

Acesta a fost primul pas spre obișnuirea medicului veterinar cu raportările și anunțarea efectelor adverse la medicamentele a.u.v. până la adoptarea documentelor oficiale EMEA și UE ale domeniului.

Diagnostic (motivul tratamentului, semne clinice)

Prognosticul bolii

Alte produse utilizate în timpul tratamentului (chiar și furaje tratate cu medicamente)

Numele produsului	Producător	Lot nr.	Data expirării	Doza/kg	Mod de utilizare		
					Cale de adm.	Nr. de adm/zi	De la până la

Un formular tip european pentru farmacovigilență a fost propus încă din 27-28 Mai 2002 la Madrid, în cadrul workshop-ului:

Joint EMEA / FEDESA / FVE

On veterinary pharmacovigilance system in the EU.

European Veterinary Pharmacovigilance Reporting Form for MAHs

Safety issues in animals <input type="checkbox"/> in humans <input type="checkbox"/> Lack of expected efficacy <input type="checkbox"/> Withdrawal period issues <input type="checkbox"/> Environmental problems <input type="checkbox"/>	SE DER REPORT IDENTIFICATION - CASE REF. n. 1 Reporting country: Purchase country: Report source:
--	--

1. ADDRESS OF COMPETENT AUTHORITY	2. NAME AND ADDRESS OF SE DER
-----------------------------------	-------------------------------

Date complaint received by sender: (dd/mm/yy)

Type of report: Initial Follow-up (date, case number)

Person who reported the reaction: veterinarian owner physician pharmacist other

3. VETERINARIAN / PHYSICIAN / PHARMACIST Name: Address: Telephone No.:	4. ANIMAL OWNER / HUMAN PATIENT Name (according to the confidentiality legislation in EU country): Address: Telephone No.:
---	---

5. ANIMAL DATA

n. of animals treated: n. of animals showing signs: n. of animals died:

Animal characteristics (animal(s) showing signs):

Species: Breed/production type:

Sex/physiological status: female male pregnant neutered lactating other:

Weight (kilos): Age:

State of health at time of treatment: good fair poor critical unknown

Reason(s) for treatment (prevention against what disease(s) or initial diagnosis):

6. PRODUCT DATA # 1

Trade name (include dosage form and strength): M.A. number:

Active substance(s) (I): ATC vet code(s):

Batch n.: Expiry date: Storage details:

Treatment details: Route/site of administration:

Dose/frequency: Who administered the product:
 veterinarian owner other

Use according to label: yes unknown no explain:

Action taken after reaction: drug withdrawn dose reduced other

Did reaction abate after stopping drug? yes no not applicable

Did reaction reappear after reintroduction? yes no not applicable

List all other relevant medications given to animal(s):
 Give the list of the other veterinary medicinal products used concurrently and go to special field for completion of details (page 3)

7. REACTIO DATA (applicable for all types of adverse reaction(s) reported following administration of veterinary product(s)) Date of onset of signs:
Duration of reaction:

Describe the sequence or events including administration of product(s), all clinical signs, site of reaction, severity, pertinent lab tests, necropsy results, possible contributing factors (if necessary use extra sheet). Include details of treatment given to address this adverse reaction.

Were the signs treated?

Yes

Outcome of reaction to date:

	Killed/euthanased	died	under treatment	alive with sequelae	recovered	unknown
Nu. of animals:						
Date when:						

8. ATTENDING VETERINARIAN'S LEVEL OF SUSPICION THAT PRODUCT #1 CAUSED REACTION

possible

unlikely

no attending vet

9. PREVIOUS EXPOSURE AND REACTION(S) TO PRODUCT #1

Previous exposure to this product? no yes Date(s):

Previous reaction to this product? no yes Describe:

De-challenge information:

10. DETAILS OF SUSPECTED ADVERSE REACTION(S) IN HUMANS

Patient details Sex: Age/date of birth: Occupation (with relevance to exposure):

Date of exposure: Date of reaction:

Nature and duration of exposure, reaction details (including symptoms) and outcome:

11. CAUSALITY ASSESSMENT RELATED TO PRODUCT #1

Classification: A (probable) B (possible) O (unclassified) N (unlikely)

Reason for classification:

12. OVERALL CAUSALITY ASSESSMENT RELATED TO ALL SUSPECTED PRODUCTS

FOR COMPETENT AUTHORITY USE ONLY

Name and title of person responsible for the accuracy of the information

Signature

Date

To replicate for each product used concurrently

SE DER CASE REF. o: §

6. DATA FOR PRODUCTS ADMINISTERED CURRENTLY - PRODUCT # <Enter sequential number, 2 or higher>		
Trade name (include dosage form and strength):	M.A. number:	
Active substance(s) (I):	ATC vet code(s):	
Batch no.:	Expiry date:	Storage details:
Treatment details:		
Dose/frequency:	Route/site of administration:	
Start date of treatment:	Stop date or duration:	Who administered the product:
veterinarian <input type="checkbox"/> owner <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/>		
Use according to label: yes <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> explain:		
Action taken after reaction: drug withdrawn <input type="checkbox"/> dose reduced <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/>		
Did reaction abate after stopping drug? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> not applicable <input type="checkbox"/>		
Did reaction reappear after reintroduction? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> not applicable <input type="checkbox"/>		
8. ATTENDING VETERINARIAN'S LEVEL OF SUSPICION THAT REACTION WAS CAUSED BY PRODUCT #		
possible <input type="checkbox"/> unlikely <input type="checkbox"/> no attending vet <input type="checkbox"/>		
9. PREVIOUS EXPOSURE AND REACTION(S) TO PRODUCT #		
Previous exposure to this product? no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Date(s):	
Previous reaction to this product? no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Describe:	
De-challenge information:		
11. CAUSALITY ASSESSMENT RELATED TO PRODUCT #		
Classification: A (probable) <input type="checkbox"/> B (possible) <input type="checkbox"/> O (unclassified) <input type="checkbox"/> N (unlikely) <input type="checkbox"/>		
Reason for classification:		

Formularul a fost prelucrat într-o formă simplă și adoptat de către CVMP în Iunie 2005, ca o necesitate a cerinței pentru armonizarea legislației din statele comunitare ca documentul: **EMEA/CVMP/893/04-UK** sub denumirea de: **EU Veterinary Suspected Adverse Reaction Report Form for Veterinarians and Health Professionals** [1]

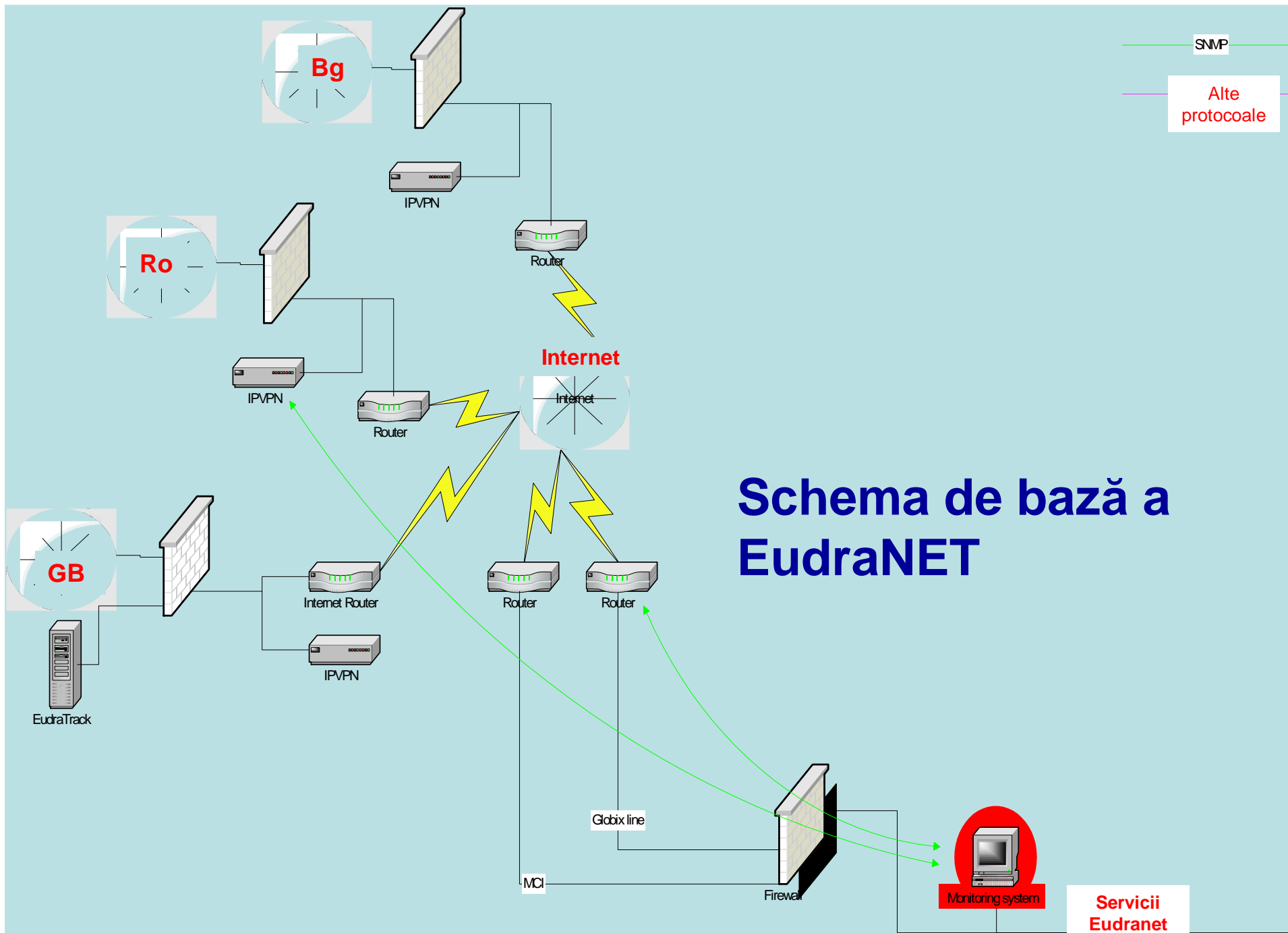
[1] La adresa de web: www.emea.europa.eu/pdfs/vet/phvwp/89304uk.pdf

SUSPECTED ADVERSE REACTION DATE	Time between administration and event in minutes, hours or days Number dead	Number treated _____	Duration of the adverse reaction in minutes, hours or days
		Number reacted _____	
_____/_____/_____/ DESCRIPTION OF THE EVENT (<i>Safety issues in animals or Safety issues in humans/Lack of expected efficacy/Withdrawal period issues/Environmental problems</i>) - Please describe			
Indicate also if the reaction has been treated, how and with what and what was the result?			
OTHER RELEVANT DATA (ATTACH FURTHER PAPERS IF NECESSARY e.g. investigations carried out or ongoing, a copy of medical report for human cases)			
HUMAN CASE			
If the reported case refers to a human being, please also complete the details of exposure below			
• Contact with treated animal	<input type="checkbox"/>		
• Oral ingestion	<input type="checkbox"/>		
• Topical exposure	<input type="checkbox"/>		
• Ocular exposure	<input type="checkbox"/>		
• Injection exposure	<input type="checkbox"/>	finger <input type="checkbox"/>	hand <input type="checkbox"/>
		joint <input type="checkbox"/>	other <input type="checkbox"/>
• Other (deliberate....)	<input type="checkbox"/>		
Exposure dose:			
If you do not agree that your complete name and address are sent to the MAH if further information requested, please tick the box. <input type="checkbox"/>			
Date:	Place:	Name and signature of sender:	
Contact point (phon e) (if different from the number on page 1)			

În prezent se efectuează demersurile tehnice pentru vizualizarea hărții electronice a României în EU, pentru ca acesta să fie complet funcțional.

Încercând o ierarhizare, motivele instalării reacțiilor nedorite sunt:

- **experimentarea (mai ales faza clinică), deficitară, în cazul medicamentelor promovate “agresiv” pe piață;**
- **folosirea excesivă a (doar) câtorva grupe de medicamente (poli-pragmazia) pe același efectiv de animale (ex. sulfamide, chimioterapice, antibiotice, antiparazitare);**
- **“agresivitatea” mărită a noilor sinteze;**
- **particularitățile biologice ale fiecărui caz clinic în parte;**
- **interacțiunile medicamentelor prezente în asocieri.**



Schema de bază a EudraNET

Activități de derulat pe termen scurt:

- Monitorizarea profilului de siguranță pentru produsele medicinale de pe teritoriul României,
- Controlul firmelor producătoare de medicamente în legătură cu îndeplinirea cerințelor UE legate de farmacovigilență,
- Raportarea către EMEA a tuturor suspected efectelor adverse serioase din țară în **maximum 15** zile de la since primirea raporturilor,
- Tranziția rapidă la sistemul electronic de raportare.



**Vă mulțumesc
pentru atenție!**



Sursa: http://blog.nouadreapta.org/wp-content/uploads/2011/01/caricatura_zilei-23411-250x300.jpg