

Elemente de farmacovigilență veterinară

Elements of veterinary pharmacovigilance

Romeo T. CRISTINA¹, Valer TEUȘDEA², Sorin PAIDAC¹

¹Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

²ANFPUV

Rezumat

În accepțiunea generală, menirea principală a farmacovigilenței este monitorizarea constantă a siguranței medicamentelor mai ales după autorizare și este considerată a fi o parte importantă a activităților autorităților veterinare competente sub îndrumarea EMEA. Agenția primește periodic raporturi din cadrul Uniunii dar și din exteriorul ei în ceea ce privește medicamentele autorizate central și coordonează activitatea legată de siguranța și calitatea produselor medicinale a.u.v.

Farmacovigilența veterinară monitorizează siguranța produselor de uz veterinar, incluzând vaccinurile, folosite pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul bolilor la animale după ce au ajuns pe piață, consecutiv procedurilor de autorizare. Pentru a asigura siguranța permanentă a medicamentelor a.u.v. este necesară implementarea cât mai rapidă a unui **Sistem Național de Farmacovigilență** unde se aduc îmbunătățiri permanente și care va trebui să ia în considerare datele disponibile în funcție de lipsa eficacității.

Legislația recomandă, că acolo unde nu există date, folosirea mijloacelor electronice autorizate de comunicare a informației referitoare la produsele medicamentoase comercializate în comunitate. Centralizarea datelor pentru medicamentele veterinare în România este realizată de către **Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor** din cadrul Ministerului Agriculturii și Alimentației prin **Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz veterinar (ICPBMV)**.

Cuvinte cheie: farmacovigilență veterinară, național, sistem, EUDRA

Abstract

In general sense, the main mission of a pharmacovigilance system is the drug safety monitoring after it's market approval and is mostly considered to be an important part of the activities under the guidance of EMEA and competent veterinary authorities. The Agency regularly receives reports from the Union but also from outside in terms regarding the products authorized centrally and coordinates the activities related to safety and quality of the medicinal products.

The veterinary pharmacovigilance is monitoring the safety of veterinary use products, including vaccines, diagnosis or treatment of animal diseases after they reached the market, running all licensing procedures.

To ensure ongoing safety of veterinary medicines is required the swift implementation of a **National System of Pharmacovigilance** where permanent improvements will have to consider the available data, based on lack of efficacy. The domain legislation recommends that where there yet are no data, the use of approved electronic means of communication of information relating to medicinal products marketed in the community.

Centralized data for veterinary medicinal products in Romania can be achieved by The **National Authority for Sanitary Veterinary and Food Safety** of the Ministry of Agriculture and Food by Institute for the Control of **Biological Products and Veterinary Medicines (ICPBMV)**.

Key words: veterinary pharmacovigilance, national, system EUDRA

Definiții și principii generale

Încercând definirea farmacovigilenței:

Prin farmacovigilența veterinară se înțelege totalitatea activităților de detectare, evaluare sistematică, validare, înregistrare, urmărire și prevenire a reacțiilor adverse la produsele medicamentoase destinate uzului veterinar.

Scopurile activității de farmacovigilență sunt:

- detectarea precoce a reacțiilor adverse și a interacțiunilor produselor medicamentoase;
- monitorizarea frecvenței reacțiilor adverse cunoscute;
- identificarea factorilor de risc și a mecanismelor fundamentale ale reacțiilor adverse;
- estimarea aspectelor cantitative privind factorii de risc;
- analiza și difuzarea informațiilor necesare prescrierii corecte și reglementării circulației produselor medicamentoase;
- utilizarea rațională și în siguranță a produselor medicamentoase de uz veterinar;
- evaluarea și comunicarea raportului risc/beneficiu pentru toate produsele

medicamentoase de uz veterinar existente pe piața.

În accepțiunea generală, menirea principală a farmacovigilenței este monitorizarea constantă a siguranței medicamentelor mai ales după autorizare și este considerată a fi o parte importantă a activităților autorităților veterinare competente sub îndrumarea EMEA.

Agenția primește periodic raporturi din cadrul Uniunii dar și din exteriorul ei în ceea ce privește medicamentele autorizate central și coordonează activitatea legată de siguranța și calitatea produselor medicinale a.u.v.

Farmacovigilența veterinară are menirea de a monitoriza siguranța produselor de uz veterinar, incluzând vaccinurile, folosite pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul bolilor la animale după ce au ajuns pe piață, consecutiv procedurilor de autorizare.

Principalele obiective ale farmacovigilenței veterinare de a asigura:

- uzul în siguranță a medicamentelor a.u.v.
- siguranța produselor de origine animală
- siguranța pentru persoanele care ajung în contact cu produsele a.u.v.
- siguranța mediului.

Este important ca reacțiile adverse să fie raportate chiar și dacă se suspectează doar pentru un produs medicinal, mai ales pentru următoarele tipuri de reacții:

- reacții adverse care conduc spre moarte,
- reacții adverse care se materializează în semne clinice de durată sau permanente,
- reacții adverse neașteptate care nu sunt menționate în instrucțiunile produselor,
- reacții adverse la medicamentele a.u.v. care apar la om,
- reacții adverse care sunt observate după utilizare off-label,
- lipsa eficacității așteptate (posibil cu dezvoltarea rezistenței),
- probleme legate de perioada de așteptare, care pot determina apariția unor reziduuri,
- posibile probleme de mediu
- reacție adversă cunoscută, menționată pe instrucțiunile produsului, care este serioasă și care

ar putea crește în frecvență și/sau seriozitate.

În acest context principalii termeni utilizați sunt:

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

reacție adversă a cărei natură, severitate și/sau rezultat nu corespund informațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului;

d) reacția adversă gravă și neașteptată

reacție adversă care împlinește cumulativ prevederile literelor b și c.

e) reacția adversă la om:

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

Dacă reacția adversă suspectată este serioasă, în mod particular dacă animalul a decedat, incidentul trebuie raportat imediat.

Este important ca detaliile raportate să fie cât mai numeroase. Dacă există, date de laborator, raporturi post-mortem, fotografiile sau alte informații relevante trebuie incluse și vor fi considerate ca diagnoze diferențiale.

Evoluții UE

Reglementarea EC 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** a devenit **forul responsabil** cu toate determinările necesare pentru:

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

Baza legală esențială pentru instituirea sistemului de Farmacovigilență pentru produsele veterinare din UE este dat de:

- **Reglementarea (EEC) 2309/93** (Titlul III, Capitolul 3),
- **Reglementarea (EC No 540/95)** și
- **Directiva 81/851/EEC** amendată de

Directiva 93/40/EEC.

Comisia europeană în luna Octombrie 2001 a publicat propunerile proprii de amendare a legislației care reglementa regimul medicamentelor **Reglementarea CE nr. 2309/93**

Așa cum am mai arătat, Reglementarea 2309/93 stabilea o procedură de autorizare centralizată pentru produsele medicamentoase de uz uman sau veterinar și a stat la baza înființării EMEA = *European Medicines Agency*) și Directivele **2001/82/EC** respectiv **2001/83/EC**).

Aceasta a realizat noile reglementări ghid privind farmacovigilența pentru produsele de uz uman și cele de uz veterinar în respectul noilor reglementări legislative ale UE, **Reglementarea (EC) Nr. 726/2004, Directiva 2004/27/EC și Directiva 2004/28/EC**, (cea care amendează vechea directivă a UE **2001/82/EC: Community code relating to veterinary medicinal products**), în **ideea armonizării legislației europene și al progresului științific și tehnic**.

Ghidurile de procedură au fost formulate de către CE în colaborare cu European Medicines Agency (EMA), reprezentanții țărilor membre din uniune și a experților tehnici interesați.

Aceștia în final au trasat un ghid general al procedurilor, al cerințelor și activităților în domeniul farmacovigilenței și au adăugat înțelegerile tehnice la care s-a ajuns în cadrul **International Conference on Harmonisation (ICH)** care a avut loc la Bruxelles în 2001.

Astfel a apărut ghidul de procedură legat de farmacovigilență în:

Volumul nr. 9 al Rules Governing Medicinal Products in the European

Union = Regulile care Guvernează Produsele Medicinale În Uniunea Europeană și au acoperit atât problematica medicamentelor umane cât și a celor veterinare prin volumele de norme:

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

9b: Guidelines on Pharmacovigilance For Veterinary Use = Linii guvernare asupra farmacovigilenței pentru uzul veterinar) .

Comisia Europeană a Medicamentului a lansat de altfel o consultare publică europeană până la data de **17 martie 2006** în legătură cu aspecte de interes comun cum ar fi:

- obiectivele și regulile de procedură,
- măsurile de management al riscului,
- schimb de idei inițiat de către

Pharmacovigilance Working Party (PhVWP-V) = Grupul pentru farmacovigilență (o subdivizie EMEA responsabilă cu acest resort).

Ca urmare a acestui fapt numeroase informații despre medicamentele a.u.v., provenite din țările membre au fost actualizate.

Tot până atunci s-a întocmit Ghidul pentru posesorii autorizațiilor de marketing a medicamentelor și informațiile pentru autoritățile competente în legătură cu modalitățile de comunicare a datelor de farmacovigilență.

Odată cu aderarea la U.E., în 2007, a României, în cadrul **CVMP Pharmacovigilance Working Party = Grupul de lucru pentru Farmacovigilență**, a fost invitat și un reprezentant al României, inițial ca observator și mai apoi ca membru.

Odată cu implementarea noii legislații în statele membre și numărul de rapoarte legat de reacțiile adverse a fost într-o creștere constantă.

În **tabelul 1.** este redat spre exemplificare totalitatea rapoartelor pe specii în legătură cu reacțiile adverse în perioada 2006–2007 primite la EMEA.

Tabelul 1.

Statistica sumară a rapoartelor pe specii țintă, exclusiv raporturile pe om 2007*

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

Animale tratate pe specii și categorii (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

- Rapoartele primite între 15 Decembrie 2006 - 14 Decembrie 2007

Pe baza acestor Reglementari europene, Autoritatea Nationala Sanitar-Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor a pus bazele organizării **Sistemului National de Farmacovigilanta**.

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

Principalii **termeni** utilizați în acest domeniu sunt definiți după cum urmează :

a) reacția adversă este o 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 este o reacție adversă care:

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

c) reacția adversă neașteptată este o reacție adversă a cărei natură, severitate și/sau rezultat nu corespund cu informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului;

d) reacția adversă gravă și neașteptată este o reacție adversă care împlineste cumulativ prevederile de la literele b și c .

e) reacție adversă la om: o reacție negativă și neintenționată care apare la om în timpul expunerii la un medicament veterinar.

Sistemul de farmacovigilență european

Obiective asumate

Implementarea noii legislații EU în legătură cu farmacovigilența a fost inițiată din anul 2005, primul stat care a introdus la nivel legislativ național **Reglementarea 726/2004** a fost Marea Britanie în 20 nov. 2005.

Principalele obiective ale sistemului de farmacovigilență UE sunt:

1. circulația liberă și în siguranță a produselor a.u.v. autorizate, în UE,
2. eliminarea obstacolelor comerciale ale acestor produse, în țări membre
3. necesitatea de aliniere a legislațiilor naționale comunitare în legătură cu farmacovigilența la o legislație unică europeană,
4. asigurarea siguranței sănătății animalelor și a sănătății publice,

5. creșterea standardelor de calitate, siguranță și eficacitate pt. medicamentele auz din UE

6. clarificarea principalelor responsabilități ale posesorilor autorizațiilor de fabricație și marketing.

7. raportarea cu ușurință în baza de date comună europeană, denumită **EudraVigilance** a tuturor informațiilor despre medicamentele utilizate de către veterinarii din UE.

Terminologia specifică, deja prezentată, normele de raportare și cerințele pentru protocoalele testelor analitice, preclinice și clinice pentru produsele de uz veterinar sunt publicate în **Directiva UE 2004/28/EU**¹.

Sistemul european EudraVigilance

Sistemul **EudraVigilance**, de urmărire a reacțiilor adverse și farmacovigilență a fost înființat de către EMEA în 2000 în cadrul sistemului propriu denumit **EudraNet**².

Autoritățile naționale au adoptat treptat sistemul electronic **EudraVigilance Veterinary (EVVet)** baza de date a UE pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate la medicamentelor veterinare. Sistemul **EudraVigilance**, de urmărire a reacțiilor adverse și farmacovigilență a fost înființat de către EMEA încă din anul 2000 în cadrul sistemului propriu denumit **EudraNet**.

Datele care descriu în amănunt modul de funcționare al Eudravigilance sunt descrise în **Draftul EUDRAVIGILANCE ACCESS POLICY FOR MEDICINES FOR VETERINARY USE** (Doc. Ref. EMEA/113700 /2008) **apărut în 12 Jan. 2009**

Pe scurt, **Eudravigilance Veterinary System** este compus din:

EudraVigilance Gateway

Este sistemul de procesare al datelor conform Reglementării (EC) Nr. 726/2004.

¹ Abrevierile cu utilitate folosite sunt:

EEA	European Economic Area
EMA	European Medicines Agency
EudraPharm	Website with information on all medicinal products for human or veterinary use that have been authorised in the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA)
EVetMPD	EudraVigilance Veterinary Medicinal Product Dictionary
MAH	Marketing Authorisation Holder
VeDDRA	Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term
SOC	System Organ Class
SPC	Summary of Product Characteristic

² **EudraNet** mai culege informații legate despre:

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

Componentele Eudravigilance Veterinary System conform Reglementării UE 726/2004 conțin:

1. EudraVigilance Gateway

Este sistemul general de procesare al datelor;

2. EudraVigilance Veterinary

Este baza de date care colectează, colectionează și evaluează rapoartele adverse suspecte referitoare la medicamente a.u.v. în respectul Reglementării (EC) 726/2004 și a Directivei 2001/82/EC (amendată).

3. EudraVigilance Veterinary Medicinal Product Dictionary

A fost implementat pentru a permite standardizarea informațiilor despre produselor medicinale cu raportări ale reacțiilor adverse conform Reglementării (EC) 726/2004 și Directivei 2001/82/EC (amended) pentru produsele medicinale veterinare.

4. EudraVigilance Veterinary Data Warehouse & Analysis System

A fost implementat pentru a susține activitatea de farmacovigilență și activitățile de risc – management cu studierea în special analizării datelor conform Reglementării (EC) 726/2004 și Directivei 2001/82/EC.

Accesul la sistemul EudraVigilance Veterinary Data

Datele din sistemul EudraVigilance se adresează:

Autorităților Competente din Comisia Europeană EEA și EMEA (Access Category I)

Acces la toate rapoartele despre medicamentele veterinare în mod independent de procedurile de autorizare. Aceasta se bazează pe Articolul 57(1)(d) al Reglementării 726/2004 și Articolului 73 al Directivei 2001/82/EC (amendată).

Profesioniștilor din sănătate și publicului general (Access Category II)

Accesul la date va include toate raporturile pentru toate produsele medicinale veterinare independent de procedura de autorizare. Aceasta se bazează pe Articolul 57 3(d) a Reglementării (EC) 726/2004 și Articolul 73 al Directivei 2001/82/EC (amendată)

Posesorilor Autorizațiilor de Comercializare (Access Category III)

Accesul la date va include toate raporturile pentru toate produsele medicinale

veterinare independent de procedura de autorizare.

Aceasta se bazează pe Articolul 57 3(d) a Reglementării (EC) 726/2004. În acest context în lumina reglementărilor UE o persoană autorizată poate fi:

Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance = Persoana Calificată Responsabilă cu Farmacovigilența conform Articolului 48 al Reglementării (EC) 726/2004 și Articolul 74 al Directivei 2001/82/EC.

The appointed **‘EudraVigilance Deputy’ = Reprezentantul EudraVigilance** numit la sediul EMEA conform procesului de înregistrare EudraVigilance Veterinary <http://eudravigilance.emea.europa.eu/veterinary/>

Sistemul are menirea de a culege și de a analiza datele legate de reacțiile adverse al presupusului produs utilizat de-a lungul folosirii în practică a produselor farmaceutice.

Sistemul însumează următoarele constatări:

- reacții adverse observate la utilizarea produsului în conformitate cu prospectul;
- reacții observate adverse în cazul în care medicamentul nu a fost folosit în conformitate cu prospectul (de ex: utilizare la alte specii, în alte moduri sau căi sau doze);
- observații legate de întârzierea parțială sau totală în apariția efectului terapeutic;
- reacții adverse observate la om în timpul utilizării la pacienții animala a produselor auv;
- observații legate de prezența posibilelor reziduri în organismul animal;
- observații legate de poluarea mediului cu medicamente;

Inițial în anii 2006-2007 sistemul de raportare stabilit pentru membrii UE pentru identificarea cât mai rapidă, notificarea în timp util și schimbul de informații relevante a fost inițiat **Rapid Alert and Non Urgent Information Systems = Sistemele de Alertă Rapidă și de Informare Non Urgentă.**

Din anul 2008, **The European Surveillance Strategy (ESS) Group for Veterinary Medicinals = Grupul European pentru Supravegherea Strategică pentru medicamentul veterinar** a încredințat **EVVet** sarcina de organiza furnizarea datelor complete despre reacțiile adverse întâlnite pentru toate produsele medicinale din spațiul comunitar (și nu numai).

Pentru dezvoltarea acestei baze, de asemenea, se lucrează la lista mijloacelor și metodelor de investigare a produselor

medicinale veterinare fiind lansat în acest sens și un program pilot.

Ca mod de lucru, toate rapoartele despre reacțiile adverse vor fi colectate, colate și evaluate și un **Periodic Safety Update Report (PSUR) = Raport Periodic de Siguranță Actualizat** va fi dat publicității.

PSUR este pregătit pentru fiecare produs veterinar la perioade predeterminate.

Inițial aceste rapoarte vor fi trimise **din 6 în 6 luni** sau la **1 an interval**, iar după primii patru la cinci ani de depunere anuală a rapoartelor, perioada de depunere va fi crescută la trei ani, dacă nu există nici un fel de raportare a vreunei reacții adverse.

De asemenea, posesorii autorizațiilor de comercializare a medicamentelor a.u.v. au obligația și trebuie să raporteze toate reacțiile adverse serioase suspectate la om consecutiv contactului cu acestea.

Întro 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.

Modul de raportare al reacțiilor adverse

Serious Adverse Reaction = Reacțiile Adverse Serioase

Sunt afecte grave adesea mortale sau care afectează ireversibil marile funcții, lăsând semne de durată animalelor tratate.

În medicina veterinară varietatea mare de specii necesită o clasificare specifică pentru acestea.

De exemplu în producțiile intensive cum sunt aviculture, piscicultura sau apicultura o anumită rată a mortalității este considerată acceptabilă, normală sau de așteptat.

Aceste specii sunt tratate de obicei în grupuri mari și doar o creștere semnificativă a incidenței mortalității, apariția semnelor severe sau mari scăderi ale producțiilor, care depășesc ratele așteptate sunt considerate Reacții Adverse Serioase.

La speciile *canină*, *felină* sau *cabalină* un singur deces poate fi considerat Reacție Adversă Serioasă.

Acestă încadrare se poate aplica și cazul *bovinelor*, *ovinelor*, *caprinelor*, *suinelor* și *leporidelor* a căror creștere deși se face în loturi sau turme mari, datorită faptului că sunt tratate individual, chiar și un singur deces sau simptomele severe vor fi considerate individual, pentru fiecare animal în parte.

Același lucru poate fi considerat și în cazul animalelor de companie unde o singur deces

va fi considerat Reacție Adversă Serioasă. Raportarea Reacțiilor Adverse în U.E. se face diferit în funcție de apartenență:

- pentru statele membre UE (Conform Reglementării (EEC) 2309 / 93 Articolul 44 Directiva 81/851 (EEC) Articolul 42d)

- pentru statele nemembre ale UE (Conform Reglementării (EEC) 2309 / 93 Articolul 44)

Conținutul / informațiile solicitate pentru întocmirea Raportului pentru Reacții Adverse Serioase este esențial pentru Posesorii Autorizațiilor de Comercializare să dea date cât mai complete, relevante despre reacțiile adverse, în ideea ușurării studiului despre medicamentul incriminat.

Raportul despre o **reacție suspectată** adversă trebuie să conțină datele:

I. Date generale

1. Date despre Posesorul Autorizației de Comercializare (Marketing Authorisation Holder) (MAH) și a persoana responsabilă cu farmacovigilența

2. date de contact

3. numărul de referință al MAH

4. data primirii raportului de către MAH

5. sursa raportului (ex. spontan, testare clinică, studiul post-autorizare)

6. date despre expertul raportor (adresă, profesie, etc.)

7. țara unde a avut loc Reacția Adversă

8. țara de proveniență a medicamentului suspionat

II. Date despre animal

1. număr de animale tratate

2. caracteristici

- Specie

- Rasă

- Sex

- Vârsta (în zile/săptămâni/luni/ani)

- Greutatea (în kilograme)

III Detalii despre Produsul Suspect

1. Denumirea produsului(lor)/Denumiri comerciale

2. Denumirea Științifică Aprobata (INN - International Non-proprietary Name)

3. Numărul Autorizației de Comercializare (Marketing Authorisation Number)

4. Grupa terapeutică (ATCvet Code)

5. Formularea farmaceutică

6. Numărul de serie

7. Data expirării mostrei (dacă este relevant)

8. Date despre stocare

IV. Date despre tratament

1. Cine a administrat tratamentul (proprietar, asistent, medic veterinar etc.) se include nume/inițiale și ocupația relevantă/calificare

2. Motivul tratamentului cu includerea diagnosticului

3. Doza (și frecvență dacă e relevant)

4. Calea și locul administrării

5. Data începerii tratamentului

6. Data încetării și/sau durata tratamentului

7. Perioada dintre momentul administrării și apariția reacției la produs

8. Activități după apariția reacției adverse (oprirea tratamentului, scăderea dozei etc.)

9. Reacții(e) anterioare la produs dacă au mai apărut/raportat, va include:

- data aproximativă a tratamentelor cu produsul la animal(e)

- descrierea reacției incluzând apariția reacțiilor anterioare similare cu cele înregistrate

- rezultatele incluzând orice tratament administrat

V. Date despre alte produse utilizate concomitent

1. date despre toate tratamentele efectuate la cel puțin o săptămână înaintea apariției reacției(lor) suspectate. Aceasta va include și medicamente magistrale, premixuri, promotori de creștere etc. Pentru fiecare medicație se va nota:

1. Denumirea produsului(lor)/Denumiri comerciale

2. Denumirea Științifică Aprobata (INN - International Non-proprietary Name)

3. Numărul Autorizației de Comercializare (Marketing Authorisation Number)

4. Grupa terapeutică (ATCvet Code)

5. Formularea farmaceutică

6. Numărul de serie

7. Data expirării mostrei (dacă e relevant)

8. Date despre stocare

Detaliile tratamentului cu alte produse utilizate concomitent

1. Cine a administrat tratamentul (proprietar, asistent, medic veterinar etc.) se include nume / inițiale și ocupația relevantă / calificare

2. Motivul tratamentului cu includerea diagnosticului

3. Doza (și frecvență dacă e relevant)

4. Calea și locul administrării

5. Data începerii tratamentului

6. Data încetării și/sau durata tratamentului

7. Alte informații relevante

VI. Detalii despre reacția(iile) adverse

suspectate

1. Descrierea reacției(iilor) incluzând locul, severitatea (intensitatea reacției) cu detalierea descrierii. În cazul produselor magistrale se va indica compoziția și formula produsului

2. Data apariției sau instalării reacției

3. Durată reacției, data opririi ei

4. Tratamente adoptate împotriva reacțiilor adverse adoptate

5. Numărul animalelor cu semne observate de reacții adverse

6. Numărul de animale moarte

7. Informații suplimentare (orice efect vădit consecutiv îndepărtării tratamentului)

8. Dacă e posibil se vor mai da date despre:

- numărul de animale vii dar cu sechele

- numărul de animale tratate refăcute

VII. Alte informații

Orice altă informație relevantă existentă de a susține cercetarea, de exemplu predispoziția spre alergii, modificarea în obiceiurile de hrănire și / sau a nivelurilor de producție.

VIII. Ancheta

- în cazul evoluției defavorabile, fatale, trebuie prezentată cauza morții însoțită de comentariile pe baza examinărilor post-mortem și a studiilor de laborator efectuate

- se va efectua, dacă este relevant, rezumatul investigațiilor pe probe

- natura investigațiilor efectuate de către MAH

IX. Studiul cauzalității

Posesorii autorizațiilor de comercializare (MA) pot aprecia, dacă consideră, existența asocierilor cauzale între produsul medicinal suspectat și trebuie să prezinte criteriile pe baza cărora s-au efectuat testările.

Testarea de cauzalitate se va efectua folosind, dacă este posibil, **sistemul ABON**.

Conform acestui sistem se pot constitui patru categorii de cauzalitate:

- **categoria "A":** probabil

- **categoria "B":** posibil

- **categoria "O":** neclasificat (cazuri unde informația a fost insuficientă pt. a trage concluzii)

- **categoria "N":** puțin probabil de a fi legate de medicamentului suspiciat

În studiul cauzalității se vor lua în seamă elementele:

1. conexiuni asociative referitoare la administrările repetate (dechallenge/rechallenge) din istoria clinică sau în locuri anatomice

2. explicații farmacologice, parametri

sanguini înregistrați, date anterioare despre medicament

3. prezența fenomenelor clinice sau patologice

4. excluderea altor cazuri

5. gradul de complexitate și certitudine a datelor în cazurile raportate

6. măsurători cantitative legate de măsura în care contribuie medicamentul suspiciat în dezvoltarea unei reacții (relația doză - efect)

Pentru includerea în categoria "A" (probabil),

Se recomandă respectarea următoarelor criterii minime:

- trebuie să existe o asociere rezonabilă în timp între administrarea medicamentului și durata evenimentului raportat

- descrierea fenomenelor clinice trebuie să fie consistentă, sau cel puțin plauzibilă, în legătură cu farmacologia și toxicologia cunoscută a medicamentului.

- nu vor mai fi alte explicații la fel de plauzibile despre cazul raportat. Dacă aceste sunt sugerate – vor fi validate? Care este gradul lor de certitudine?

În mod particular, folosirea concomitentă a altor medicamente (precum și posibilele interacțiuni dintre medicamente) sau existența afecțiunilor intercurrente, vor fi luate în calcul în cadrul evaluării.

Acolo unde nici unul din criteriile de mai sus nu pot întruni (datorită datelor contradictorii sau lipsei informației), atunci acest e rapoarte pot fi incluse în una din categoriile "B" (possible = posibil), "N" (unlikely = puțin probabil) sau "O" (unclassifiable / unassessable = neclasificabil / neevaluabil) după caz.

Pentru includerea în categoria "B" (posibil), se recomandă ca aceasta să fie aplicată când cauzalitatea este una (din) cauzele posibile și plauzibile pentru evenimentul descris, dar unde datele nu întrunesc criteriile pentru includerea în categoria "A".

Pentru includerea în categoria "N" (puțin probabil), se vor lua în seamă cazurile unde există informații suficiente pentru a stabili fără îndoială faptul că medicamentul nu pare a fi cauza evenimentului.

Pentru includerea în categoria "O" (neclasificabil / neevaluabil), toate cazurile unde nu există sau datele certe despre reacții adverse sunt insuficiente pt. a efectua evaluarea cauzalității medicamentului suspectat.

X. Formularele de raportare a reacțiilor adverse

Până la agreeerea unui formular standardizat sunt acceptate formularele propuse de către autoritățile competente din statele membre.

Formularele generate electronic sunt acceptabile. Rapoartele se vor face în limba engleză (limba oficială EMEA) sau limba națională.

Sistemul de farmacovigilență din România

Pentru a asigura siguranța permanentă a medicamentelor a.u.v. este necesar un **Sistem Național de Farmacovigilență** unde se aduc îmbunătățiri permanente și care va trebui să ia în considerare datele disponibile în funcție de lipsa eficacității.

Textul legii recomandă, că acolo unde nu există date, folosirea mijloacelor electronice autorizate de comunicare a informației referitoare la produsele medicamentoase comercializate în comunitate.

Conform hotărârilor U.E. sistemul de farmacovigilență funcționează (cel puțin teoretic) și în România.

Centralizarea datelor pentru medicamentele veterinare este realizată de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor din cadrul Ministerului Agriculturii și Alimentației prin **Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz veterinar (ICPBMV).**

Datele primite (legate de produs și producător) sunt utilizate cu discreție și analizate în amănunt în funcție de cunoștințele actuale, de către persoanele responsabile de prelucrarea lor.

Țelul analizelor este dovedirea faptului că:

- cele constatate în cursul analizelor corespund produsului în cauză;
- gravitatea reacțiilor adverse care țin de produsul reclamat, precum și a frecvenței apariției lor.
- Acestea pot oferi informații suplimentare pentru producător respectiv, pentru organele care răspund de siguranța produselor de uz veterinar;
- existența posibilităților de îmbunătățire a calității medicamentului veterinar și de corectarea caracteristicilor acestuia;
- modificarea modului de utilizare;
- în cazuri extreme (dovedite) interzicerea producerii produsului

medicamentos necorespunzător din punct de vedere calitativ. Aceste acțiuni cresc siguranța utilizării medicamentelor de uz veterinar.

Medicii veterinari practicieni pot face observații asupra medicamentelor la adresa organului răspunzător, telefonic, prin fax sau cel mai adesea prin **formulare tip** care se pot obține de la punctele de control sanitar-veterinare (vezi formular) sau dacă sunt conectați la internet direct către **Serviciul de farmacovigilență**, serviciu care a fost înființat relativ recent în cadrul fiecărui DSVSCA județene din România.

Aceste servicii, prin persoanele numite ca **raportori** vor efectua mai departe transferul de date către sistemul denumit:

CTS (Common Tracking System), este sistemul integrat care permite vizualizarea întregului sistem informatic al EMEA: EUDRA³.

În **medicina veterinară românească**, în special, cel mai adesea, reacțiile adverse pot fi identificate în subramurile:

- dermatologie,
- anesteziologie,
- alergologie și
- în terapia curentă a clinicilor.

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.

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 the veterinary pharmacovigilance system in the EU.

Ca urmare, prin documentul **EMEA-CVMP-601-02-Reportform-Final**, adoptat în 12 Februarie 2003 se prezintă formularul:

Common EU Reporting Form for MAHs = Formularul Comun raportare în UE al Posesorilor Autorizațiilor de Comercializare unde sunt prezentate:

Punctele care trebuiesc luate în considerare referitor la raportarea **Reacțiilor Adverse Seroioase suspectate la produsele medicinale veterinare (= Points to Consider regarding reporting of suspected**

Serious Adverse Reaction to Veterinary Medicinal Products):

Acest formular a fost prelucrat într-o formă simplă și apoi adoptat de către CVMP în 15 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**⁴ acesta a devenit formularul folosit curent în UE, ca document de lucru.

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 acestor reacții nedorite sunt:

- experimentarea (faza clinică) mult deficitară în cazul unor medicamente promovate "agresiv" pe piață de către tot mai numeroasele firme producătoare de medicamente veterinare;
- prescrierea excesivă a doar câtorva grupe de medicamente (polipragmazia) pe același efectiv de animale (sulfamide, chimioterapice, antibiotice, antiparazitare);
- "agresivitatea" mărită a noilor sinteze;
- particularitățile biologice ale fiecărui caz clinic în parte;
- interacțiunile medicamentelor prezente în asocieri.

Cam în același mod ca în medicina umană și în cazul medicinei veterinare s-a constatat că dezvoltarea patologiei medicamentoase (mai ales în clinicile veterinare urbane) se dezvoltă suprapus și în același ritm cu terapia (mai ales cu cea antibiotică și antiparazitară).

În acest fel, "bucuria" introducerii unui nou medicament va fi parțial umbră de reacțiile adverse care adesea se instalează și sunt semnalate rapid.

Deși OMS a înființat încă din anii '70 o comisie internațională pentru farmacovigilență cu subcomisii pentru medicația de tip veterinar, din păcate, în teritoriu (la nivel de circumscripții), încă acest organism nu există.

Rolul unui asemenea organism este de a adopta noi sisteme de depistare a reacțiilor adverse (în medicina umană chiar foarte bine puse la punct: publicații periodice, simpozioane, lucrări științifice).

³ Conectarea a la sistemul IT denumit **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).

⁴ La adresa de web:
www.emea.europa.eu/pdfs/vet/phvwp/89304uk.pdf

Sigur, datorită "valorii economice", care prevalează "celelalte umanitare", monitorizarea în medicina veterinară va urmări în special aspectele cele mai grave ale reacțiilor adverse care pot interesa "consumatorul", el însuși susceptibil la asemenea reacții.

Din acest considerent farmacovigilența veterinară românească are două obiective principale:

1) detectarea în cel mai scurt timp a unor reacții neașteptate la animale;

2) determinarea frecvenței și incidenței reacțiilor adverse cunoscute mai de mult sau recente, produse de medicamentele veterinare.

În ultima vreme, semnalările tot mai numeroase din medicina veterinară despre *reacții adverse* la medicamente (întâlnite frecvent în cea umană) ca urmare a terapiei pe animale a îndemnat medicii veterinari și din România să evidențieze principalele cauze ale acestor neajunsuri.

Această situație se înscrie în contextul globalizării informațiilor despre medicamente în general și despre cele a.u.v. în special.

Prin **Ordonanța nr. 42** Privind 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.***

Acestea sunt etape pregătitoare ale autorităților în ideea ralierei totale la Legislația medicamentului European.

În medicina veterinară în general, aceste deziderate deocamdată sunt evaluate mai degrabă de o manieră "spontană" și comunicate restrâns, spre deosebire de farmacovigilența din medicina umană unde culegerea informațiilor se face prin aplicarea tehnicilor epidemiologice, în mod sistematic, în centrele medicale, spitale, dispensare (într-un mod *intensiv*).

Datorită noianului de produse noi care abundă pe piață, farmacovigilența, cu siguranță, își va dovedi în timp utilitatea, prin eliminarea multor produse veterinare care fac mai mult rău, decât bine și care stau la baza

a numeroase eșecuri terapeutice (adesea invocate chiar și în cazul utilizării unor "noi" produse clasice intrate pe piața medicamentului veterinar).

Dacă în cazul iatropatiei "vina" este nejustificabilă în cazul unei reacții adverse identificabilă obiectiv, situația se schimbă, "cota profesională" a medicului veterinar care semnalează în mod corect fenomenul fiind (pe bună dreptate) în creștere.

Ca urmare a aderării României la Uniunea Europeană în anul 2007, legislația națională în domeniul autorizării, distribuției și circulației produselor medicinale veterinare a fost armonizată cu legislația Comunitară în domeniu respectiv Directiva 2001/82 modificată de Directiva 2004/28 și transpusă prin Ordinul ANSVSA nr.187/2007 (care a modificat Ordinul ANSVSA nr. 69/2005).

În România, autoritatea competentă în domeniul autorizării produselor medicinale de uz veterinar este Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (ICBMV) acesta fiind interfașa cu instituțiile europene, în special cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), iar în privința aspectelor legate de autorizare și supravegherea post-autorizare națională cu ANSVSA.

În acest context există numiți reprezentanți ai ICBMV care participă la ședințele comitetelor și grupurilor de lucru ale **CVMP (Comitetul pentru Produse Medicinale de Uz Veterinar)** și ale **Grupului de Coordonare pentru Producția de Recunoaștere Mutuală și Procedură Descentralizată (CMDv)**, pe diferite domenii de activitate.

Grupurile de lucru se întrunesc în ședințe, **trimestrial**, iar întâlnirile CVMP și CMDv au loc lunar, conform unui calendar prestabilit.

Participarea reprezentanților ICBMV la ședințele de lucru contribuie la îmbunătățirea nivelului de cunoștințe în domeniile specifice și menținerea la zi a informațiilor de specialitate în domeniul produselor medicinale veterinare.

Informațiile primite sunt transmise reprezentanților industriei farmaceutice autohtone, pentru implementarea noilor cerințe în scopul asigurării unui nivel adecvat referitor la calitate, siguranță și eficacitate, în domeniul produselor medicinale veterinare.

Prin schimbul de informații cu industria farmaceutică românească se dorește acordarea suportului pentru dezvoltarea companiilor producătoare din acest domeniu, în vederea implementării reglementărilor europene și naționale, scopul comun al

autorităților și al companiilor românești fiind acela ca industria farmaceutică românească să fie competitivă pe plan european.

Agenția Europeană a Medicamentului cooperează cu statele membre ale Uniunii Europene și cu Comisia Europeană prin activitățile:

- furnizarea unor recomandări referitoare la aspectele legate de calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale;
- implementarea măsurilor legate de supravegherea continuă a calității, siguranței și eficacității produselor autorizate, pentru a asigura faptul că beneficiile utilizării acestora depășesc riscurile asociate;
- aprobarea limitelor maxime de reziduuri (LMR) pentru substanțele active care intră în compoziția medicamentelor de uz veterinar utilizate la speciile de interes economic;
- elaborarea ghidurilor de bună practică (VICH-GL) pentru evaluarea și supravegherea produselor medicinale și contribuția, alături de statele membre și Comisia Europeană, la armonizarea standardelor de reglementare la nivel internațional.
- Activitatea desfășurată de EMEA /CVMP are la bază criterii științifice de stabilire a conformității produselor medicinale veterinare cu criteriile referitoare la calitate, siguranță și eficacitate, în scopul asigurării unei balanțe beneficiu/risc în favoarea sănătății animale și a sănătății publice.

Toate acestea sunt aduse la cunoștință specialiștilor și celor interesați din România.

În concluzie, Sistemul Eudravigilance culege și analizează date legate de reacțiile adverse al presupusului produs utilizat de-a lungul folosirii în practică a produselor farmaceutice.

Pentru România **Sistemul trebuie să însumeze date despre:**

- reacții adverse la utilizare în conformitate cu prospectul;
- reacții adverse în cazul în care 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;
- reacții adverse la oameni în timpul utilizării la pacienții animalii a produselor a.u.v.;
- observații legate de prezența posibilelor reziduri în organismul animal;
- observații legate de poluarea mediului cu medicamente;

Pentru aceasta, activitățile desfășurate pe termen scurt trebuie să fie:

- Monitorizarea profilului de siguranță pt. produsele medicinale de pe teritoriul României,
- Luarea măsurilor adecvate,
- Controlul firmelor producătoare de medicamente în legătură cu cerințele UE legate de farmacovigilență,
- Raportarea către EMEA a tuturor suspected efectelor adverse serioase din țară în maximum 15 zile de la sinerea primirea raporturilor,
- Tranziția cât mai rapidă la sistemul electronic de raportare.

Formularul simplu de Farmacovigilență

(pentru anunțarea posibilelor efecte secundare a.u.v.)

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	Mod de utilizare			
				Doza/kg	Cale de adm.	Nr. de adm/zi	De la până la

European Veterinary Pharmacovigilance Reporting Form for MAHs			
Safety issues in animals <input type="checkbox"/> Safety issues 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. no: 1 Reporting country: Purchase country: Report source:		
1. ADDRESS OF COMPETENT AUTHORITY	2. MANUFACTURER'S ADDRESS OF SE DER		
Date complaint received by sender: (dd/mm/yy) Type of report: Initial <input type="checkbox"/> Follow-up <input type="checkbox"/> (date, case number) Person who reported the reaction: veterinarian <input type="checkbox"/> owner <input type="checkbox"/> physician <input type="checkbox"/> pharmacist <input type="checkbox"/> other:			
3. VETERINARIAN / PHYSICIAN / PHARMACIST	4. MANUFACTURER / HUMAN PATIENT		
Name:	Name (according to the confidentiality legislation in EU country):		
Address:	Address:		
Telephone No.	Telephone No.		
5. MANUFACTURE DATA	no. of animals treated:	no. of animals showing signs:	no. of animals died:
Animal characteristics (animal(s) showing signs): Species: Breed/production type: Sex/physiological status: female <input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> pregnant <input type="checkbox"/> neutered <input type="checkbox"/> lactating <input type="checkbox"/> other: Weight (kilos): Age: State of health at time of treatment: good <input type="checkbox"/> fair <input type="checkbox"/> poor <input type="checkbox"/> critical <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/> 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 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"/>	
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)			

	SE DER CASE REF. o:	2
--	---------------------	---

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

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/euthanised	died	under treatment	alive with sequelae	recovered	unknown
No. of animals:						
Date when:						

8. ATTE DI G VETERI ARIA 'S LEVEL OF SUSPICIO THAT PRODUCT #1 CAUSED REACTIO

possible ☐ unlikely ☐ no attending vet ☐

9. PREVIOUS EXPOSURE A D REACTIO (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 REACTIO (S) I HUMA S

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 ASSESSME T RELATED TO PRODUCT #1

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

Reason for classification: _____

12. OVERALL CAUSALITY ASSESSME T RELATED TO ALL SUSPECTED PRODUCTS

FOR COMPET E T AUTHORITY USE O LY

ame 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:	3
6. DATA FOR PRODUCTS ADMINISTERED CONCURRENTLY - 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:		Route/site of administration:	
Dose/frequency:			
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:			
1. 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:			

EU Veterinary Suspected Adverse Reaction Report Form for Veterinarians & Health Professionals

Form to be sent to (Name and address of the Competent authority) Veterinary Medicines Directorate Woodham Lane, New Haw Addlestone, Surrey KT15 3LS				IN CONFIDENCE <i>For official use only</i> Ref. Number:			
Fax: 01932 336618 E-mail: f.dyer@vmd.defra.gsi.gov.uk		Phone: 01932 338424 Website: http://www.vmd.gov.uk					
IDENTIFICATION		NAME AND ADDRESS OF SENDER			NAME & ADDRESS/ REF. OF PATIENT		
Safety issue 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"/>		Veterinarian <input type="checkbox"/> Pharmacist <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Phone: Fax:			(according to national law)		
PATIENT(S) <i>Animal(s)</i> <input type="checkbox"/> <i>Human(s)</i> <input type="checkbox"/> (for humans fill only age and sex below)							
Species	Breed	Sex	Status	Age	Weight	Reason for treatment	
		Female <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/>	Neutered <input type="checkbox"/> Pregnant <input type="checkbox"/>				
VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ADMINISTERED BEFORE THE SUSPECTED ADVERSE REACTION <i>(if more products are administered concurrently than the number of boxes available, please duplicate this form)</i>							
Name of the veterinary medicinal product (VMP) administered		1		2		3	
Pharmaceutical form & strength (ex: 100 mg tablets)							
Marketing Authorisation number							
Batch number							
Route/site of administration							
Dose / Frequency							
Duration of treatment /Exposure							
Start Date							
End Date							
Who administered the VMP? (veterinarian, owner, other)							
Do you think that the reaction is due to this product?		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Has the Marketing Authorisation Holder (MAH) been informed?		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

SUSPECTED ADVERSE REACTION DATE	Time between administration and event in <u>minutes</u> <u>hours</u> or <u>days</u> Number dead	Number treated _____	Duration of the adverse reaction in <u>minutes</u> <u>hours</u> or <u>days</u>
		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			
<ul style="list-style-type: none"> • 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 send to the MAH if further information requested, please tick the box. <input type="checkbox"/>			
Date:	Place:	Name and signature of sender:	
Contact point (phone) (if different from the number on page 1)			

BIBLIOGRAFIE

1. **Directive 82/2001/CE** (06.11.2001),
2. **Directive 2004/28/EC**.(31.03.2004),
3. **Reglementation 2377/90** (în 26.06.90),
4. **EMEA/CVMP/036/95**. Note for Guidance regarding withdrawal periods for animal tissues
5. **EMEA/CVMP/473/98**. Note for Guidance regarding withdrawal periods for milk
6. **EMEA/CVMP/928/02** – Appointment and Responsibilities of Rapporteur and Co-rapporteurs for procedures regarding Veterinary Products
7. **EMEA/CVMP/PhVWP/72829/2007/18** Feb. 2008
8. **Ordonanță nr. 42/2004 din 29/01/2004** privind organizarea activității veterinare
9. **Lege nr. 215/2004 din 27/05/2004** pentru aprobarea Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității veterinare cu modificările și completările ulterioare
10. **Ordin nr.187/2007 din 31/10/2007** pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare
11. **Ordin nr. 78/2008 din 12/09/2008** pentru aprobarea Ghidului privind cadrul legal care reglementează importurile paralele de produse medicinale veterinare pentru care s-a acordat deja o autorizație de comercializare și a Procedurii simplificate de obținere a autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare
12. **Ordin nr. 4/2004 din 30/04/2004** pentru aprobarea Normei veterinare privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea și utilizarea produselor medicinale veterinare și a altor produse de uz veterinar
13. **Regulamentul Comisiei (CE) nr. 540/1995 din 10 martie 1995** de stabilire a dispozițiilor de comunicare a reacțiilor adverse neașteptate suspectate care nu sunt grave, care 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
14. **Regulamentul Consiliului (CEE) nr. 1.768/1992 din 18 iunie 1992** privind crearea unui certificat suplimentar de protecție pentru medicamente Buna Practica de Fabricație
15. **Ordin nr. 1107/2003 din 23/12/2003** pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind stabilirea principiilor și liniilor directe referitoare la buna practică de fabricație pentru produsele medicinale de uz veterinar Buna Practica de Laborator
16. **Hotărâre nr. 63/2002 din 24/01/2002** privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice, cu modificările și completările ulterioare
17. **Ordin nr. 1/2005 din 11/01/2005** privind aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare
18. **Ordin nr. 197/2006 din 23/08/2006** pentru aprobarea Normei sanitare veterinare ce stabilește condițiile care reglementează prepararea, punerea pe piață și utilizarea furajelor medicamentate în Comunitate
19. **Ordin nr. 114/2005 din 08/11/2005** pentru aprobarea componenței Comisiei Naționale pentru Produse Biocide și a regulamentului de organizare și funcționare a acesteia
20. **Ordin nr. 132/2006 din 20/06/2006** pentru modificarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății, al ministrului mediului și gospodăririi apelor și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 1.182/1.277/114/2005 pentru aprobarea componenței Comisiei Naționale pentru Produse Biocide și a Regulamentului de organizare și funcționare a acesteia
21. **Ordin nr. 731/2003 din 29/09/2003** pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind activitatea Agenției Naționale Sanitare Veterinare în domeniul inspecției farmaceutice veterinare.

Web pages

22. **Center for Veterinary Medicine** – <http://www.fda.gov/cvm/>
23. **NetVet Veterinary Resources** – <http://netvet.wustl.edu/vet>.
24. **The Merck Veterinary Manual** – <http://www.merckvetmanual.com/>
25. **Martindale's Health Science Guide: Veterinary** – <http://www.martindalecenter.com/Vet>.
26. www.emea.europa.eu/pdfs/vet/phvwp/89304uk.
27. <http://eudravigilance.emea.europa.eu/veterinary>
28. **FARAD** - Food Animal Residue Avoidance Databank - <http://www.farad.org/>
29. **The Veterinary Residues Committee** Annual Report on Surveillance for Veterinary Residues. <http://www.vet-residues-committee.gov.uk>

Cărți, articole, cursuri

30. **Romeo T. Cristina (2008)** - Legislația medicamentului veterinar în U.E. *Medicamentul veterinar / Veterinary drug*, Year 2, No. 2. December 2008, pp 78-86.
31. **R.T. Cristina Teușdea V. 2008**. Ghid de farmacie și terapeutică veterinară. Ed. Brumar Timișoara, ISBN⁹⁷⁸⁻⁹⁷³⁻⁶⁰²⁻³⁵⁴⁻⁵
32. **R.T. Cristina, Teușdea V., Maria Andreșescu Huțu I. (2009)**. Ghid legislativ european – Farmacovigilență și Legislația medicamentului veterinar Mirton Timișoara⁹⁷⁸⁻⁹⁷³⁻⁵²⁻⁰⁵⁷⁹⁻⁹
33. **R.T. Cristina (2009)**. Farmacovigilență și toxicovigilență veterinară. Studii postuniversitare de specializare: *Managementul sănătății animalelor*, FMV Timișoara.
34. **R.T. Cristina (2009)**. *Curs SNEC / Reglementări privind medicamentele de uz veterinar. Sistemul de farmacovigilență european. Sistemul EUDRA.*