

METODOLOGIA DETERMINĂRII LIMITELOR MAXIME PENTRU REZIDUURILE MEDICAMENTOASE ȘI STABILIREA PERIOADEI DE AȘTEPTARE, ÎN LUMINA REGLEMENTĂRIILOR U.E.

DRUGS' MAXIMAL RESIDUAL LIMITS DETERMINATION METHODOLOGY AND WAITING PERIOD'S ESTABLISHING, IN THE LIGHT OF E.U. REGULATIONS

Romeo T. Cristina
FMV Timișoara

Cuvinte cheie: medicamente a.u.v., limite reziduale, perioada de așteptare, legislație U.E.

Key words: veterinary drugs, residual limits, waiting period, EU legislation

Rezumat

Asumarea conceptelor Comunitare legate de reziduurile medicamentoase este esențială pentru integrarea deplină a României în rândul țărilor unde securitatea alimentară și respectul față de consumatorul uman este politică de stat. În acest sens se propune o enumerare succintă a noțiunilor legislative U.E. de bază legate de medicamentul a.u.v., cu prezentarea terminologiilor specifice și a premizelor tehnice care stau la baza înțelegerii modului de evaluare a reziduurilor de produse medicinale a.u.v. în U.E precum și etapele determinării MRL în lumina Reglementării 2377/90.

Abstract

Community concept's related to the drug residues assumption is essential to Romania's full integration amongst the countries where alimentary security and human consumer's security have had become national policy. In this respect a concise enumeration of E.U. basic legislative notions, with the specific terminology and of technical premises presentation, it is proposed in the aim of Community veterinary medicinal product's residues evaluation as well the MRL's determination phases in the light of 2377/90 EU Regulation's understanding.

Pentru înțelegerea topicului propus și a a noțiunilor conexe utilizate se impune asumarea definițiilor consacrate în U.E. după cum urmează.

Definiții esențiale U.E.¹

Veterinary drugs residues = Reziduuri de medicamente de uz veterinar

Toate substanțele farmacologic active, indiferent că sunt principii active, excipienți sau produse de degradare, precum și metaboliții acestora, care rămân în produsele alimentare obținute de la animalele cărora li s-au administrat medicamentele de uz veterinar.

Acceptable daily intake (ADI) = Consum zilnic acceptabil sau doza zilnică admisă (DZA)

Aprecierea unui reziduu exprimat în micrograme sau miligrame per kilogram greutate corporală, care poate fi ingerat zilnic pe toată perioada vieții fără un risc de sănătate apreciabil.

Această limită se bazează pe tipul și cantitatea reziduurilor despre care se consideră că nu prezintă riscuri de ordin toxicologic pentru sănătatea umană, exprimate în Doza Zilnică Admisă (DZA) sau pe baza unei DZA temporare prin utilizarea unui factor de securitate suplimentar.

De asemenea, aceasta ține seama și de alte riscuri privind sănătatea publică, precum și de aspecte ale tehnologiei alimentare.

Atunci când se stabilește o limită maximă de reziduuri (LMR), se iau în considerare, de asemenea, reziduurile care se pot găsi în alimentele de origine vegetală și/sau reziduurile care provin din mediu.

Pe de altă parte, LMR poate fi redusă pentru a fi compatibilă cu normele de utilizare a medicamentelor de uz veterinar și

¹ Multe definiții sau titluri date terminologiei de față, în opinia autorului, nu se suprapun în totalitate pe sensul tehnic al termenului, semn că cei care au tradus legislația de profil nu au fost specialiști în domeniu ci doar foarte buni filologi. Din acest considerent recomandarea este consultarea textelor în original (limba engleză fiind singura limba oficială pentru comunicatele EMEA).

în măsura în care sunt disponibile metode practice de analiză.

Active substance = Substanță activă

Orice substanță cu activitate farmacologică.

Marker residue = Reziduu marker

Un reziduu marker este acel reziduu a cărui concentrație descrește într-o relație cunoscută cu concentrația reziduurilor totale în țesuturi, ouă, lapte sau alte țesuturi animale.

Maximum residue limits (MRL's) = Limită(e) maximă de reziduuri

Concentrația maximă a reziduurilor rezultat din utilizarea unui produs medicinal de uz veterinar exprimat în **mg/kg** sau **µg/kg** de țesut proaspăt, care poate fi acceptat de către U.E. pentru a fi permis legal sau recunoscut ca fiind acceptabil în/sau pe o hrană.

Residues of veterinary medicinal products = Reziduuri de produse a.u.v.

Toate substanțele de natură farmacologică, toxicologică sau microbiologică active fie substanțe active, excipienți sau produse de degradare și metaboliții lor care rămân în produsele obținute de la animale la care produsele în chestiune au fost administrate.

Target tissue = Țesut țintă

Țesutul comestibil selectat ca monitor pentru reziduu marker în animalul țintă.

Toxicological activity/effects = Activitate / efecte toxicologice

Orice modificări adverse (o schimbare care este semnificativă statistic și biologic) în structura sau funcția unui sistem biologic, ca rezultat al expunerii la o substanță.

Withdrawal period = perioadă de retragere (sin. așteptare; interzicere)

Perioada de timp necesară între ultima administrare a unui produs de uz veterinar la animale în condiții normale la animale în acord cu dispozițiile Directivei 2001/82/EC și obținerea de produse alimentare de la aceste animale, în idea protejării sănătății publice prin asigurarea că acele produse alimentare nu conțin reziduuri în cantități care să depășească limitele maxime stabilite ale reziduurilor.

Generic drug = Medicament generic

Este un medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de referință și a cărui bioechivalență cu medicamentul de referință a fost demonstrată prin intermediul unor studii corespunzătoare de biodisponibilitate.

Diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați provenind dintr-o substanță activă se consideră a fi aceeași substanță activă, în cazul în care proprietățile lor nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește siguranța și/sau eficiența.

În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să prezinte informații suplimentare destinate să ofere dovezi cu privire la siguranța și/sau eficiența sărurilor, esterilor sau derivaților substanței active autorizate.

Diferitele forme de condiționări farmaceutice cu eliberare imediată sunt considerate a fi una și aceeași formă farmaceutică.

Solicitantul nu este obligat să efectueze studii de biodisponibilitate în cazul în care poate demonstra că medicamentul generic îndeplinește criteriile relevante definite de orientările detaliate aplicabile.

1.1. Noțiuni legislative U.E. ale medicamentului a.u.v.

Directivile Consiliului **CEE 851/81** (21.09.1981), respectiv **852/81** (28.09.1981), directiva Consiliului **CEE 667/90** (13.12.1990) precum și **74/92** (22.09.1992) au fost codificate inițial într-un singur text, în directiva **CE 82/2001** (06.11.2001), care a fost și ea la rândul ei amendată prin Directiva **2004/28/EC**.

Așadar, legea de bază care guvernează marketing-ul produselor de uz veterinar în cadrul U.E. în acest moment este **Directiva 28/2004/EC** adoptată de către Parlamentul European în 31 martie 2004.

Odată cu adoptarea **Reglementării 1308/99, EMEA** (European Medicines Agency) a devenit forul responsabil cu toate determinările necesare pentru a autoriza produsele medicamentoase, inclusiv cu procesarea aplicațiilor pentru stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor.

Printre altele, organismul European amintit a devenit cel care coordonează resursele științifice existente, puse la

dispoziție de către autoritățile competente din statele membre, pentru evaluarea și supervizarea produselor medicinale precum și sursa principală care furnizează opinii științifice competente în legătură cu stabilirea MRL.

Reglementarea **726/2004/EC**, (care amendează Reglementarea 2309/EC) dă indicații punctuale în legătură cu procedura comunitară de urmat pentru autorizarea și supervizarea produselor medicinale de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA).

Acest obiectiv general nu se poate face decât prin adoptarea instrucțiunilor care rezidă din **The rules governing medicinal products in the European Union = regulile care guvernează produsele medicinale în Uniunea Europeană**.

Aceste reguli sunt incluse în 10 volume (după cum urmează, în original):

Volume 1.

Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use

Volume 2.

Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use

Volume 3.

Scientific guidelines for medicinal products for human use

Volume 4.

Good manufacturing practice (GMP) Guidelines

Volume 5.

Pharmaceutical legislation Medicinal Products for veterinary use

Volume 6.

Notice to Applicants and Regulatory Guidelines for Medicinal products for veterinary use

Volume 7.

Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use

Volume 8.

Maximum residue limits guidelines (MRL)

Volume 9.

Pharmacovigilance guidelines

Volume 10.

Clinical trials guidelines

După cum se știe, prevederile acestei directive se aplică medicamentelor care se

intenționează a fi puse pe piață *inter alia* sub formă de: **produse medicamentoase și produse medicamentoase veterinare gata preparate**.

Datorită solicitării exprese a U.E., de uniformizare a metodologiilor, necesitatea stabilirii standardelor comunitare legate de **testarea medicamentelor și a perioadei de așteptare**² (sin. interdicere) pentru medicamentele a.u.v. este o prioritate a CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use – Comitetul pentru Produsele Medicinale de Uz Veterinar).

CVMP are în componență mai multe subcomitete profesionale după cum urmează:

Efficacy Working Party (EWP-V) = Comitetul științific pentru studiul eficacității medicamentelor a.u.v.,

Immunologicals Working Party (IWP) = Comitetul științific pentru studiul produselor imunologice,

Joint CHMP/CVMP Quality Working Party (QWP) = Comitetul reunit pentru calitatea medicamentelor umane și veterinare

Pharmacovigilance Working Party (PhVWP-V) = Comitetul pentru farmacovigilență,

Safety Working Party (SWP-V) = Comitetul științific pentru studiul siguranței medicamentelor a.u.v.,

Scientific Advice Working Party (SAWP-V) = Comitetul științific pentru avizare,

La acestea se mai adaugă:

Environmental Risk Assessment Working Party (ERAWP) = Comitetul științific de evaluare a riscului de mediu, (Comitet cu activitate temporară),

Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM) = Grupul științific consultativ asupra medicamentelor antimicrobiene (Grup științific consultativ),

Working Group on Quality Review of Documents (QRD) = Grupul de lucru

² Perioada necesară care se întinde între ultima administrare a unui produs medicamentos veterinar la animale în condiții normale de utilizare și producerea de alimente provenite de la aceste animale, în scopul de a se garanta faptul că aceste alimente nu conțin cantități de reziduuri în exces față de limitele maxime prevăzute în reglementarea CE nr. 2377/90.

asupra controlului calității documentației (Grup asociat).

Comitetul printre sarcinile sale esențiale are și sarcina protejării sănătății consumatorilor umani.

Unul din principiile de bază ale legislației europene este că, produsele alimentare obținute de la animale nu trebuie să conțină reziduuri de medicamente sau ale metaboliților acestora, care sunt factori de risc pentru sănătatea consumatorului.

Din acest considerent uniformizarea standardelor și metodelor de stabilire a reziduurilor este esențială pentru circulația liberă a mărfurilor de origine animală în cadrul Uniunii.

În ajutorul acestui deziderat, EEC a adoptat **Reglementarea 2377/90** ^(în 26.06.90) unde sunt stabilite procedurile de urmat pentru stabilirea MRLs (**maximum residue limits = limitele maxime ale reziduurilor**) pentru toate medicamentele prezente în alimentele de origine animală cu instrucțiuni precise de urmat.

În reglementarea 2377/90 o limită maximă a reziduului (LMR = MRL) este definită ca fiind:

Concentrația maximă a reziduului care rezultă din folosirea unui medicament de uz veterinar (exprimată în mg/kg sau µg/kg greutate produs proaspăt) care poate fi acceptat de către Uniune pentru a fi permis sau recunoscut ca fiind acceptabil în sau pe un produs destinat hranei omului.

Reglementarea menționată este în continuă amendare prin introducerea valorilor limitelor maxime ale substanțelor a.u.v. în anexele sale și are ca obiectiv principal adaptarea legislației la progresul tehnic și la procedurile regulatorii cele noi. U.E. a stabilit o perioadă de tranziție pentru așa numitele substanțe vechi, în timpul căreia se vor evalua MRL.

Această perioadă a fost stabilită inițial cu limita la 1 ianuarie 1997, dar a fost extinsă până în 31 decembrie 1999 (prin Reglementarea 434/976) pentru toate substanțele vechi.

Din ianuarie 2000 nu s-a mai admis folosirea nici unei substanțe farmacologic active pentru animalele de rentă decât dacă aceasta a fost inclusă în Anexele I, II sau III ale reglementării.

În Reglementarea 2377/90 se arată că:

- De la 1 ianuarie 1997, administrarea medicamentelor de uz veterinar care conțin substanțe farmacologic active, care nu figurează în anexele I, II sau III, animalelor crescute în vederea obținerii de produse alimentare de origine animală **este interzisă în Comunitate.**

- Medicamentele biologice similare unui medicament de referință **nu îndeplinesc**, în mod obișnuit, toate condițiile pentru a fi considerate medicamente generice, în special din cauza caracteristicilor procesului de fabricație, a materiilor prime folosite, a caracteristicilor moleculare și modurilor de acțiune terapeutice.

- În sectorul veterinar, în cazul în care nu s-a autorizat nici un medicament pentru o anumită specie sau o anumită boală, posibilitatea de a folosi alte produse existente **trebuie precizată în mod clar**, fără a prejudicia sănătatea consumatorului în cazul medicamentelor destinate a fi administrate animalelor folosite ca sursă de alimente. În special, medicamentele trebuie folosite numai în condiții care **garantează** că produsele alimentare produse nu vor fi dăunătoare pentru consumatori din cauza reziduurilor.

- Există necesitatea de a **clarifica obligațiile și de a separa responsabilitățile** solicitantului autorizației de introducere pe piață, ale titularului unei autorizații de introducere pe piață și ale autorităților competente însărcinate cu monitorizarea calității produselor alimentare, în special prin respectarea dispozițiilor referitoare la folosirea medicamentelor veterinare.

- Pentru a facilita testarea noilor medicamente și a garanta în același timp un nivel ridicat de protecție a consumatorilor, trebuie stipulate **perioade de așteptare suficient de lungi.**

- În cazul medicamentelor veterinare destinate uneia sau mai multor specii de animale folosite ca sursă de alimente, dar ale căror substanțe active din punct de vedere farmacologic nu au fost încă incluse, pentru speciile în cauză, în anexele I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, **nu se poate solicita autorizație de introducere pe piață** decât după ce s-a

înaintat o cerere valabilă pentru stabilirea unor limite maxime ale reziduurilor în conformitate cu acest regulament.

Între cererea valabilă pentru stabilirea unor limite maxime ale reziduurilor și cererea pentru autorizația de introducere pe piață trebuie să treacă cel puțin șase luni.

În cazul în care medicamentul veterinar nu se încadrează în definiția medicamentului generic sau în cazul în care bioechivalența nu poate fi demonstrată prin studii de biodisponibilitate sau în cazul unor modificări privind substanța sau substanțele active, indicațiile terapeutice, concentrația, forma de condiționare farmaceutică sau calea de administrare în raport cu medicamentul de referință, se prezintă rezultatele testelor de siguranță și studiului ale reziduurilor corespunzătoare, precum și ale testelor preclinice sau studiilor clinice.

În Reglementarea **2377/90/CE** sunt incluse de asemenea și **Determinările MRL (Maximum Residues Limits)** ca cerință expresă a legislației europene în domeniu.

Tot aici pot fi găsite și Anexele, de la I la IV, ale Reglementării sub denumirea: **Community code relating to veterinary medicinal products**, în ideea armonizării legislației medicamentului veterinar.

Astfel:

Anexa I:

MRL finale Lista substanțelor farmacologic active pentru care sunt prevăzute limite maxime de reziduuri. Datele din dosare sunt considerate a fi suficiente și relevante pentru stabilirea valorilor reziduale maxim admise definitive.

Anexa II:

Lista substanțelor pentru care nu sunt prevăzute limite maxime de reziduuri. Calculul MRL nu este necesar. Datele din dosare demonstrează că substanțele active nu prezintă risc pentru consumatorul uman și stabilirea MRL nu este necesară.

Anexa III:

Lista substanțelor farmacologic active utilizate în medicamentele de uz veterinar pentru care sunt prevăzute valori provizorii ale limitelor maxime de reziduuri. MRL provizorii. Aceasta este pentru medicamentele la care valorile MRL

pot fi stabilite dar care mai solicită unele clarificări care pot fi stabilite prin studii ulterioare.

Anexa IV:

Lista substanțelor farmacologic active pentru care nu poate fi prevăzută o limită maximă. Medicamente sunt riscante pentru consumatorul uman. Reziduurile de medicamente supun consumatorul uman riscului major sau nu sunt încă date suficiente pentru a permite o determinare de reziduuri completă. **Produsele incluse în anexa IV sunt interzise de la utilizare în U.E.!**

Componența acestor anexe este în perpetuă schimbare, foarte multe amendamente îmbogățind baza de date a Asociației.

Din acest considerent recomandarea este de a completa în permanență dosarul cu anexe cu datele furnizate periodic de către EMEA prin Jurnalul Oficial al U.E. (colecția L), care apare lunar.

1.2. Premisele tehnice

Definiția dată de către EMEA, MRL-ului este foarte asemănătoare cu cea adoptată de către **FAO/WHO Codex Alimentarius Committee** pentru reziduurile de medicamente veterinare în hrană.

Desigur că întreaga metodologie de evaluare a reziduurilor în cadrul UE este similară cu cea folosită și de către **FAO/WHO Expert Committee on Food Additives** (JECFA) care efectuează determinările de reziduuri de medicamente veterinare pentru Codex Alimentarius și, din acest considerent, abordarea CVMP ^(Committee for Veterinary Medicines Products) este similară cu alte comitete și corpuri științifice internaționale care au în sarcină evaluarea siguranței produselor alimentare și determinarea aditivilor și contaminanților, bazat pe determinări de tip **no / lowest-effect-level** pentru determinările **acceptable daily intake (ADI)** ^(Doza zilnică Acceptabilă) pe care se bazează inițial determinările MRL.

Fără îndoială, există diferențe specifice între evaluarea reziduurilor de medicamente veterinare și evaluarea altor reziduuri cum sunt aditivii furajeri și contaminanții.

Pe de o parte pentru că proprietățile substanțelor active folosite în medicina

veterinară trebuie analizate nu doar pentru activitatea lor toxicologică în sensul strict (activitatea teratogenică, mutagenică sau carcinogenică) dar și pentru proprietățile lor farmacologice.

În plus în cazul specific al antibioticelor sau substanțelor similare posibilitatea riscului microbiologic (ex. dezvoltarea rezistenței antimicrobiene, distrugerea florei intestinale) este importantă.

Pe de altă parte trebuie să se țină cont și de faptul că reziduurile la care consumatorul poate fi expus nu sunt în mod obligatoriu același cu substanța(ele) din medicamentul parental în timp ce substanța poate fi metabolizată în animalul tratat.

În acest fel, dependent de procedura aleasă de către aplicant pentru a obține autorizația de comercializare, perioadele de așteptare vor fi determinate de către statele membre ale U.E., unde produsul a fost autorizat, via procedura de recunoaștere mutuală, sau pentru procedurile de autorizare centralizate, care vor fi propuse de către CVMP.

În idea uniformizării modului de stabilire a perioadelor de așteptare în cadrul Uniunii Europene, CVMP a descris:

a). Note for Guidance regarding withdrawal periods for animal tissues (EMA/CVMP/036/95).

b). Note for Guidance regarding withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98)

(sau ghidurile pentru stabilirea perioadelor de retragere pentru țesuturile animale și lapte).

1.3. Bazele evaluării reziduurilor de produse medicinale a.u.v. în U.E.

- administrarea medicamentelor de uz veterinar unor animale de la care se obțin produse alimentare de origine animală poate avea ca efect **prezența unor reziduuri** în produsele alimentare obținute de la animalele tratate;

- progresele științifice și tehnice permit **detectarea prezenței reziduurilor** de medicamente de uz veterinar în produsele alimentare la niveluri întotdeauna mai joase;

- este necesar să se stabilească, pentru toate produsele alimentare de origine

animală, inclusiv carnea, peștele, laptele, ouăle și mierea, **limite maxime de reziduuri** de substanțe farmacologic active utilizate în medicamentele de uz veterinar;

- pentru a proteja sănătatea publică, limitele maxime de reziduuri trebuie stabilite în conformitate cu **principiile general recunoscute** de evaluare a securității, luându-se în considerare orice altă evaluare științifică a substanțelor respective efectuată de organizațiile internaționale, în special în *Codex Alimentarius* sau, în cazul în care aceste substanțe sunt utilizate în alte scopuri, de către alte comitete științifice instituite în Comunitate;

- stabilirea unor limite maxime de reziduuri diferite de la un stat membru la altul **poate limita libera circulație** a produselor alimentare și chiar a medicamentelor de uz veterinar;

- este necesar să se instituie o **procedură de stabilire a limitelor maxime** pentru reziduurile de medicamente de uz veterinar **la nivel comunitar**, comportând o **singură** evaluare științifică la cel mai bun nivel posibil;

- necesitatea stabilirii limitelor maxime de reziduuri la nivel comunitar **este recunoscută** în reglementările Comunității privind schimburile de produse alimentare de origine animală;

- sunt necesare dispoziții în vederea **stabilirii sistematice** a limitelor maxime de reziduuri pentru noile substanțe farmacologic active care urmează a fi administrate animalelor de la care se obțin produse alimentare de origine animală;

- ținând seama de complexitatea acestei probleme și de numărul mare de substanțe, sunt necesare **dispoziții tranzitorii** de durată;

- după evaluarea științifică a comitetului pentru medicamentele de uz veterinar, este necesar ca limitele maxime de reziduuri să fie **adoptate printr-o procedură rapidă**, garantând o cooperare strânsă între Comisie și statele membre prin intermediul comitetului înființat prin **Directiva 81/852/CEE** a Consiliului din 28.09.81 de apropiere a legislațiilor statelor membre privind normele și metodele analitice,

toxicologice, farmacologice și clinice în ceea ce privește testarea medicamentelor de uz veterinar, astfel cum a fost modificată ultima dată prin **Directiva 87/20/CEE**;

1.4. Etapele determinării MRL în lumina Reglementării 2377/90

Determinarea perioadelor de așteptare se face conform unei metodologii descrise în original în Anexa I.

Consecutiv efectuării diferitelor teste farmacologice, toxicologice, microbiologice și altor teste efectuate pentru a demonstra siguranța substanțelor, prima etapă în procesul evaluării siguranței, în conformitate cu Reglementarea 2377/90 va fi:

stabilirea Dozei Zilnice Acceptabile (DZA) = Acceptable Daily Intake (ADI).

Acest parametru este o estimare a substanței și / sau a reziduurilor proprii în **μg** sau **mg / kg greutate corporală**, care poate fi ingerată într-o zi pe toată durata vieții, fără nici un fel de risc apreciabil la indivizii expuși.

Baza de calcul pentru ADI este:

$$\text{ADI} = \frac{\text{NOEL (mg/kg bw/day)}}{\text{Uncertainty Factor (mg/kg bw)}}$$

no observed (adverse) effect level (NO(A)EL) (nici un nivel al efectului (advers) observat) sau în anumite situații.

the lowest observed (adverse) effect level (LO(A)EL) (cel mai mic nivel observat al efectului advers) cu considerarea celui mai sensibil parametru din cel mai sensibil test de specie.

De asemenea este aplicat factorul denumit: **UF (uncertainty factor = factor de incertitudine, denumit și / sau factor de siguranță)**, pentru a racorda incertitudinile inerente prin extrapolarea datelor de toxicitate animală la subiecții umani și care ține cont de eventualele variații din cadrul speciei umane.

Din punct de vedere conceptual ADI nu poate fi aplicat substanțelor pentru care nu se poate determina NOEL pentru că aceștia nu demonstrează efecte prag (de ex. genotoxicitate sau neurotoxicitate întârziată)

În aceste cazuri se poate utiliza o evaluare alternativă se poate aplica pe baza

pe un caz, luând în considerare toate datele disponibile.

Odată ce ADI a fost stabilit apare necesitatea determinării MRL pentru toate produsele de origine animală.

Deoarece ADI este asociat cu greutatea corporală s-a considerat că greutatea de 60 de kg este greutatea medie arbitrară valabilă pentru toate grupele de vârstă din populația umană europeană.

ADI exprimată în μg sau mg/kg greutate corporală se va multiplica cu 60 pentru a da cantitatea totală de reziduuri care poate fi ingerată de către un individ³.

1.5. Discuții pe marginea legislației

Scopul primordial al legilor U.E. referitoare la producerea și distribuirea produselor medicamentoase veterinare este garantarea siguranței sănătății populației, dar acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să **nu împiedice dezvoltarea industriei și comerțului produselor în Comunitate**.

Statele membre au deja anumite prevederi stabilite prin legi, reglementări sau acțiuni administrative care guvernează produsele medicamentoase veterinare.

Asemenea prevederi pot diferi în părțile esențiale și din acest considerent comerțul cu asemenea produse (în Uniune) va fi afectat, chiar împiedicat, (dar nu și în țările de origine).

Aceste obstacole se pot îndepărta **de comun acord**, deoarece, doar astfel se vor putea armoniza temporal prevederile U.E.

În acest sens CVMP joacă un rol vital în procedurile legate de medicamentele a.u.v. în U.E. se cunosc două proceduri distincte:

A). Proceduri comunitare (centralizate)

CVMP este cel care este responsabil cu inițierea și realizarea evaluărilor produselor medicamentoase veterinare pentru care se va acorda autorizație de comercializare în toată Comunitatea (durata este de 210 zile).

³ În acest fel pentru a afla valoarea MRL din ADI se admite că o persoană medie consumă zilnic 500 g de carne (constituit din 300 g de mușchi, 100 g de ficat, 50 g de rinichi și 50 g de grăsime) împreună cu 1,5 litri de lapte și 100 g de ouă sau produse din ouă.

Rația este de asemenea făcută și pentru carne de pasăre (500 g), pește (300 g) sau miere (200 g).

CVMP este de asemenea responsabil pentru unele activități post-autorizare și de menținere, cum ar fi evaluarea oricărei modificări sau extensii (variații) la autorizația de marketing deja existentă.

B). Proceduri naționale

Fiecare membru U.E. are propriile proceduri naționale pentru autorizarea comercializării medicamentelor în cadrul teritoriului propriu a produselor care ies din sfera procedurii centralizate.

Până în prezent se cunosc două rute posibile disponibile companiilor care doresc să autorizeze medicamente simultan în mai multe țări.

Acestea sunt **procedura**:

a). descentralizată

Prin această procedură companiile de medicamente pot aplica pentru autorizarea simultană în mai multe țări ale U.E., unde medicamentul nu a mai fost autorizat și care nu cad în sfera de acțiune a procedurilor centralizate.

b). de recunoaștere mutuală.

În cadrul acestei proceduri, un medicament a.u.v. este mai întâi autorizat într-unul din statele membre ale U.E. în concordanță cu procedurile din acea țară, după care autorizații de comercializare pot fi solicitate și altor state U.E. prin proceduri de agreere reciprocă ale țărilor interesate.

CVMP are de asemenea rol de mediator în situațiile când apar dezacorduri între statele membre legate de autorizarea de comercializare a unui anume produs veterinar, prin așa numita **procedură de arbitraj**, Comitetul având obligația de a interveni în cazurile când există îngrijorări în legătură cu protecția sănătății publice sau când sunt în joc alte interese Comunitare.

Autorizația de comercializare (în acest context) a unui medicament de uz veterinar poate fi refuzată **doar** în următoarele situații:

- dacă produsul medicamentos **este lipsit de efect terapeutic** sau dacă un astfel de efect este **insuficient demonstrat**;

- acolo unde perioada de așteptare **nu este suficient de lungă**, în ideea eliminării riscurilor, legate de sănătate sau reziduuri sau

- acolo unde folosirea unui produs a.u.v. imunologic **va interfera** răspunsurile imunologice ale animalelor din programul național sau comunitar pentru diagnostic, eradicare sau control al bolilor la animale.

În acest context EMEA arată:

*Pentru o mai bună protecție a sănătății umane și animale și pentru a evita **orice dublare inutilă** a efortului în timpul examinării unei cereri pentru autorizarea de comercializare, statele membre trebuie să facă **sistematic** rapoarte de evaluare cu privire la fiecare produs medicamentos care este autorizat.*

Aceste rapoarte ajută la completarea Anexelor Reglementării 2377/90.

Deci, perioada de așteptare **poate fi preluată din surse autorizate** care au efectuat testările și poate fi anexată la dosarul produselor pregătite spre a fi introduse pe piață, cu condiția întrunirii condițiilor de calitate a materiilor prime.

Calitatea medicamentelor veterinare fabricate în Comunitate **trebuie să fie garantată** prin respectarea regulilor de bună practică (GMP) fără a se ține seama de destinația finală a produselor medicamentoase.

În acest context recomandarea este utilizarea de substanțe active provenite din surse agreeate în U.E.

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.

Pentru încă o perioadă semnificativă noi vom fi tributari datelor preluate din fișele medicamentelor care circulă în U.E. a datelor bibliografice și de laborator postate pe Internet pentru că nu sunt încă date disponibile.

De altfel, textul legii chiar **recomandă, acolo unde nu există date**, folosirea mijloacelor electronice autorizate de comunicare a informației referitoare la produsele medicamentoase comercializate în comunitate.

Un argument în favoarea punctului de vedere prezentat este însăși procedura de stabilire a limitelor maxime pentru reziduuri în produsele de origine animală, care deși a

fost inițiată demult, prin reglementarea Consiliului CEE 2377/90 (26.06.1990), **nici până în prezent nu a fost definitivată**, fiind o prioritate a comisiilor EMEA.

1.6. Întrebări emergente la topic

Poate un produs veterinar să fie autorizat dacă nu i s-au stabilit limitele MRL?

Pentru animalele de rentă: NU. Pentru a obține autorizația de comercializare pentru aceste specii MRL trebuie stabilit înainte pentru toate substanțele farmacologic active.

Unde se pot găsi informații oficiale despre stabilirea Maximum Residue Limits (MRL)?

În Reglementarea **2377/90/EC**, amendată și adusă la zi unde este descrisă Procedura comunitară pentru stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor de medicamente a.u.v. în produsele de origine animală.

În anexele Reglementării sunt date valorile indicate ale MRL pentru speciile de rentă și sunt aduse la zi de către EMEA în Jurnalul Oficial al Comunității Europene (O.J.) în serial L (vezi Eur-lex).

Alte date detaliate se mai găsesc descrise și în **Volumul 8** al Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Notice to Applicants and Note for Guidance - Establishment of maximum residues limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.

Cum se poate afla dacă există MRL nou stabilit pentru o nouă specie?

Stabilirea MRL pentru alte specii de animale pretinde depunerea unei noi aplicații pentru stabilirea extensiei MRL-ului la altă specie.

În această situație în mod normal se mai solicită în plus doar dosarul de reziduuri, deoarece valoarea ADI este aceeași, indiferent de indicațiile produsului.

În anumite situații valoarea existentă a MRL poate fi extrapolată cu aceeași valoare la noile specii.

Cerințele pentru extrapolarea valorilor MRL la speciile mici sunt prezentate în: CVMP Guideline on Safety and Residue data requirements for veterinary medicinal products intended for Minor Uses or Minor Species ^{([EMEA/CVMP/SWP/66781/2005](#))}.

Alte detalii în legătură cu extrapolarea MRL pot fi găsite în: CVMP Note for Guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin, ^{[EMEA/CVMP/187/00-FINAL](#)}.

Unde se pot afla informații despre substanțele pentru care MRL a fost deja stabilită?

Date despre MRL-ul substanțelor, în respectul EC/2377/90, pot fi găsite sub denumirea Summary Reports), sau începând cu 2007, în European Public MRL Assessment Reports (EPMARs = Raportul Public European de Evaluare) efectuate de către CVMP și publicate pe site-ul EMEA, unde substanțele testate sunt prezentate în ordine alfabetică.

Pot obține metodele analitice care au stat la baza Summary Reports sau EPMARs?

Metodele analitice evaluate de către CVMP pentru stabilirea MRL sunt trimise de către aplicanții pentru autorizații de comercializare.

Din acest considerent ele sunt informații confidențiale care nu pot fi difuzate. În ideea monitorizării unitare a reziduurilor sub Directiva 96/23/EC metodele analitice sunt trimise de către EMEA către autoritățile competente din statele membre și către Laboratoarele de referință naționale.

Unde se pot obține informații despre perioadele de așteptare stabilite pentru substanțele active a.u.v. în U.E.?

Stabilirea perioadelor de așteptare face parte din procedura de autorizare pentru fiecare produs veterinar și nu este legat de substanța activă simplă.

Pentru produsele medicinale veterinare autorizate via procedura centralizată (pentru care EMEA are responsabilitatea evaluării, datele detaliate, inclusiv informațiile despre perioada de așteptare) sunt disponibile pe site-ul EMEA.

Agencia în prezent nu are informații despre perioadele de așteptare stabilite pentru produsele autorizate în statele membre.

Pentru produsele a.u.v. autorizate via procedurile de recunoaștere mutuală sau procedura descentralizată, informațiile sunt disponibile pe site-ul **Heads of Medicines Agencies** (HMA - VMRI Product Index).

Care este procedura tehnică de determinare a perioadei de așteptare la produsele a.u.v.?

CVMP a dezvoltat procedurile de stabilire a perioadelor de așteptare pentru carne și țesuturi (EMA/CVMP/036/95) și pentru lapte (EMA/CVMP/473/98) sau la adresa: <http://www.emea.europa.eu/htms/vet/vetquielines/safety>. Tot de aici se poate obține programul computațional de statistică **WT1.4** editat de către **Peter Hekman** în Germania și adoptat de către CVMP în consonanță cu *Considerations on establishing withdrawal periods* (1996).

Care este procedura uzuală pentru stabilirea MRL pentru substanțele medicamentoase noi?

Se va trimite o solicitare către EMA respectând procedura descrisă în Reglementarea 2377/90, așa numita: Standard Operating Procedure (SOP).

1.7. Recomandări și concluzii

1. Apelarea pentru date esențiale la sursele autorizate amintite.

2. Însușirea metodelor analitice agreate în U.E. pe grupe de produse a.u.v.

3. Comunitatea încurajează, acolo unde încă nu există date certe de laborator pentru MRL (în România sistemul de laboratoare acreditate, însușirea noilor tehnici, abia acum se pune la punct) asumarea perioadelor de așteptare pentru medicamentele și substanțe obținute GMP din surse autorizate, sau din fișele substanțelor editate în O.J.

Produsele din această categorie, pot fi lăsate la comercializare pe teritoriul României, răspunderea pentru aceste produse fiind asumată deja de către producător (prin solicitare și dosarele de solicitare de autorizare întocmite).

Conform EMA, perioada de așteptare specificată la medicamente nu va fi mai mică decât:

- 7 zile pentru ouă
- 7 zile pentru lapte
- 28 zile pentru carnea de pasăre, mamifere, inclusiv grăsime și alte produse

- 500 zile grad pentru pește (din eng. **degree day**: unitatea de măsură a duratei unui ciclu de viață, fază de creștere a unui organism, (de ex. dezvoltarea oului) calculată ca o medie între timp și temperatură într-un interval specific).

Acest lucru este întărit și prin Directivele **2001/82/EC** și **2004/28/EC**. (conform paragrafului din 12, lege) și prin Ordinul ANSVSA 69/2005, (cel în care ANSVSA își însușește noua legislație europeană a medicamentului). fabricantul este cel care își asumă răspunderea în legătură cu dosarul de reziduuri.

Anexa I (în original)

1. Information to be provided in an application for the establishment of MRLs for a pharmacologically active substance to be used in veterinary medicinal products

An application for the establishment of MRLs should be prepared in accordance with the order of presentation given below (equivalent to Annex V of Regulation (EEC) No 2377/90, as amended). All volumes should be clearly numbered and paginated. Continuous pagination of the complete dossier is the best option. Particular care should be taken to ensure that there is adequate cross-referencing between volumes and between the expert report and the original data. Where reference is made to published information, complete copies of the relevant articles should be inserted at the relevant point of the documentation.

The dossier shall comprise:

- An application form (bearing the original signature of the applicant)

- A Safety and a Residue File including expert reports (bearing the original signature of the expert(s)).
- A copy of the completed application form should also be inserted at the beginning of the Safety File and the Residue File, as often-different experts will evaluate the two parts of the dossier. Where the extension of existing MRLs to other animal species or specific food commodities, e.g. milk, eggs, is requested, normally only a dossier consisting of an application form and a residue file shall be submitted. In the Expert Report reference should be made to the existing ADI and previously established MRLs.

Contents of the dossier

A. Safety file

A.0. Expert Report

Presented in accordance with the guidance given in section 2 of this chapter

A.1. Precise identification of the substance concerned by the application

- 1.1 International non-proprietary name (INN)
- 1.2 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) name
- 1.3 Chemical Abstract Service name
- 1.4 Classification
 - Therapeutic
 - Pharmacological
- 1.5 Synonyms and abbreviations
- 1.6 Structural formula
- 1.7 Molecular formula
- 1.8 Molecular weight
- 1.9 Degree of impurity
- 1.10 Qualitative and quantitative composition of impurities
- 1.11 Description of physical properties
 - Melting point
 - Boiling point
 - Vapour pressure
 - Solubility in water and organic solvents expressed in g/l, with indication of temperature
 - Density
 - Refractive index, rotation etc.

A.2. Pharmacology

A summary of the results of the various pharmacological studies, with particular emphasis on results which may be relevant to the evaluation of the safety of residues of the substance.

- 2.1 Pharmacodynamics
- 2.2 Pharmacokinetics

A.3. Toxicological studies

- 3.1 Single dose toxicity
- 3.2 Repeated dose toxicity
- 3.3 Tolerance in the target species of animal
- 3.4 Reproductive toxicity, including teratogenicity
 - 3.4.1 Study of the effects on reproduction
 - 3.4.2 Embryotoxicity/foetotoxicity, including teratogenicity
- 3.5 Mutagenicity
- 3.6 Carcinogenicity

A.4. Studies of other effects

- 4.1 Immunotoxicity
- 4.2 Neurotoxicity
- 4.3 Microbiological properties of residues
 - 4.3.1 Potential effects on the human gut flora
 - 4.3.2 Potential effects on the micro-organisms used for industrial food processing
- 4.4 Observations in humans

A5 Safety evaluation of residues

- 5.1 Proposal for an acceptable daily intake (ADI)
- 5.2 Alternative limits
- 5.3 When no limit can be set

B. Residue File

B.0. Expert report

Presented in accordance with the guidance given in section 2.

B.1. Precise identification of the substance concerned by the application

The substance concerned should be identified in accordance with point A. 1. However, where the application relates to one or more veterinary medicinal products, the product itself should be identified in detail, including:

- Qualitative and quantitative composition;
- Purity;
- Identification of the manufacturer's batch used in the studies; relationship to the final product;
- Specific activity and radio-purity of labelled substances;
- Position of labelled atoms on the molecule.

B.2. Residue studies

- 2.1 Pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion)
- 2.2 Depletion of residues
- 2.3 Elaboration of MRLs

B.3. Analytical method for the detection of residues

- 3.1 Description of the method
- 3.2 Validation of the method
 - Specificity
 - Accuracy
 - Precision
 - Limit of detection
 - Limit of quantification
 - Practicability and applicability under normal laboratory conditions
 - Susceptibility to interference
 - Stability

Informații și date care trebuie să figureze într-o cerere de stabilire a limitei maxime de reziduuri pentru o substanță farmacologic activă utilizată în medicamentele a.u.v.

(03/vol. 8 RO Jurnalul Oficial al Uniunii Europene 35)

1. Informații administrative

- 1.1. Numele persoanei sau numele firmei și domiciliul sau sediul social ale celui care răspunde de punerea în circulație a medicamentelor de uz veterinar.
- 1.2. Denumirea medicamentului sau a medicamentelor de uz veterinar.
- 1.3. Compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului de uz veterinar în ce privește principiile active, cu denumirea comună internațională recomandată de OMS, dacă această denumire există.
- 1.4. Autorizație de fabricare, dacă este cazul.
- 1.5. Autorizație de punere în circulație, dacă este cazul.
- 1.6. Rezumatul caracteristicilor medicamentului sau ale medicamentelor de uz veterinar, elaborat conform articolului 5a din Directiva 81/851/CEE.

2. Identitatea substanței

- 2.1. Denumirea comună internațională.
- 2.2. Denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC).
- 2.3. Denumirea din *Chemical Abstract Service* (CAS).
- 2.4. Clasificare:
 - terapeutică,
 - farmacologică.
- 2.5. Sinonime și abrevieri.
- 2.6. Formula structurală.
- 2.7. Formula moleculară.
- 2.8. Masa moleculară.
- 2.9. Gradul de impurități.
- 2.10. Compoziția calitativă și cantitativă în ceea ce privește impuritățile.
- 2.11. Descrierea proprietăților fizice:
 - punctul de fuziune,
 - punctul de fierbere,
 - presiunea vaporilor,
 - solubilitatea în apă și în solvenți organici exprimați în g/l, cu indicarea temperaturii,
 - densitatea,
 - spectrul de refracție, rotație etc.

3. Studii toxicologice

- 3.1. Studii toxicologice pe termen scurt.
- 3.2. Studii toxicologice pe termen lung.
- 3.3. Studii asupra procesului de reproducție.
- 3.4. Studii asupra efectelor teratogene.
- 3.5. Studii asupra efectelor mutagene.
- 3.6. Studii asupra efectelor cancerigene.
- 3.7. Studii asupra efectelor imunologice.

- 3.8. Studii asupra efectelor microbiologice.
- 3.9. Efecte asupra omului.
- 3.10. Alte efecte biologice.

4. Studii asupra metabolismului și reziduurilor

- 4.1. Absorbția, distribuția, excreția și biotransformările.
- 4.2. Determinarea reziduurilor, inclusiv metodele de analiză a reziduurilor.
- 4.3. Toleranțe maxime existente pentru reziduuri.

5. Concluzii

- 5.1. Doza fără efecte toxicologice.
- 5.2. Estimarea provizorie a unei doze zilnice acceptabile pentru om.
- 5.3. Estimarea dozelor maxime de reziduuri în produsele alimentare, cu specificarea rezidului respectiv.
- 5.4. Metode de analiză de rutină care pot fi utilizate, pe care autoritățile competente le pot utiliza pentru depistarea reziduurilor.
- 5.5. Alte informații: cerute, dorite.

6. Certificări

7. Raport de expertiză

BIBLIOGRAFIE

a. Documente esențiale

1. Directiva **82/2001/CE** (06.11.2001),
2. Directiva **2004/28/EC** (31.03.2004),
3. Reglementarea **2377/90** (în 26.06.90),
4. Directiva **87/20/CEE** (31.03.2000),
5. **Volumul 8** al Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Notice to Applicants and Note for Guidance – Establishment of maximum residues limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.
6. **EMEA/CVMP/036/95**. Note for Guidance regarding withdrawal periods for animal tissues
7. **EMEA/CVMP/473/98**. Note for Guidance regarding withdrawal periods for milk
8. **EMEA/CVMP/SWP/66781/2005**. Guideline on Safety and Residue data requirements for veterinary medicinal products intended for Minor Uses or Minor Species
9. **EMEA/CVMP/187/00-FINAL**. Note for Guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin,
10. **EMEA/CVMP/756/99** (29.07.08). Status of MRL procedures. MRL assessments in the context of Council Regulation (EEC) No 2377/90

b. Documente relevante pt. stabilirea MRL

11. **EMEA/CVMP/036/95** – Note for Guidance: Approach towards Harmonisation of Withdrawal Periods for Meat (adopted April 1996).
12. **EMEA/CVMP/153a/97** – Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for

- Minor Animal Species (adopted 12 November 1997).
13. **EMEA/CVMP/153b/97** – Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Salmonidae and other Fin Fish (adopted 15 January 1998).
14. **EMEA/CVMP/473/98** – Note for Guidance for the Determination of Withdrawal Periods for Milk (Adopted by CVMP 8 March 2000).
15. **EMEA/CVMP/276/99** – Note for Guidance for the Assessment of the Effect of Antimicrobial Substances on Dairy Starter Cultures (Adopted by CVMP 8 March 2000).
16. **EMEA/CVMP/187/00** – Note for Guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in food of animal origin (Adopted by CVMP 10 January 2001).
17. **EMEA/CVMP/231/00 Rev. 1** – Updated Application Software relating to Note for Guidance for the Determination of Withdrawal Periods for Milk.
18. **EMEA/CVMP/234/01** – Revised Guideline on the Safety Evaluation of Antimicrobial Substances regarding the effects on Human Gut Flora (Adopted by CVMP 9 January 2002).
19. **EMEA/CVMP/235/01** – Background Paper to the Revision of the CVMP Guideline on the Safety Evaluation of Antimicrobial Substances regarding the effects on Human Gut Flora (Released May 2001).
20. **EMEA/CVMP/069/02** – Approach for Implementation of the Note for Guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in food of animal origin.
21. **EMEA/CVMP/542/03** – Guideline on Injection Site Residues (CVMP adopted October 2004).
22. **EMEA/CVMP/563/02** – Updated Application Software relating to Note for Guidance on

- Approach towards Harmonisation of Withdrawal Periods for Meat.
23. **EMEA/CVMP/928/02** – Appointment and Responsibilities of Rapporteur and Co-rapporteurs for procedures regarding Veterinary Medicinal Products.
 24. **CVMP/VICH/525/00 VICH Topic GL22 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: Reproduction studies (*updated June 2004*).
 25. **CVMP/VICH/526/00 VICH Topic GL23 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: Genotoxicity studies (*updated June 2004*).
 26. **CVMP/VICH/645/01 VICH Topic GL28 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: Carcinogenicity testing (CVMP adopted November 2002).
 27. **CVMP/VICH/645/01-rev 1 VICH Topic GL28 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: Carcinogenicity testing (Released for consultation May 2004).
 28. **CVMP/VICH/484/02 VICH Topic GL31 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: Repeat Dose (90 days) Toxicity Testing (CVMP adopted November 02) (*updated June 2004*).
 29. **CVMP/VICH/485/02 VICH Topic GL32 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: Developmental Toxicity Testing (CVMP adopted November 02) (*updated June 2004*).
 30. **CVMP/VICH/486/02 VICH Topic GL33 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: General Approach to Testing (CVMP adopted November 02) (*updated June 2004*).
 31. **CVMP/VICH/467/03 VICH Topic GL36 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: General Approach to establish a microbiological ADI (CVMP adopted June 2004).
 32. **CVMP/VICH/468/03 VICH Topic GL37 Step 7** – Safety studies for veterinary drug residues in human food: Repeat-dose (Chronic) Toxicity Testing (CVMP adopted June 2004).
 - 33.
 34. **EMEA/CVMP/274/96** – Position Paper on Requirements for LOQ/MRL Ratio (adopted Jan. 1997)
 35. **EMEA/CVMP/029/97** – Position Paper on Selection of Target Tissues for the Establishment of MRLs under Council Regulation (EEC) No. 2377/90.
 36. **EMEA/CVMP/072/97 Revised** – Position Paper on the Definition of Substances capable of Pharmacological Action in the context of Council Directive 2001/82/EC as amended with particular reference to Excipients and Manufacturing Materials (adopted July 2004)
 37. **EMEA/CVMP/151/99 -Final - Position Paper** on Availability of Veterinary Medicines agreed on 17 March 1999.
 38. **EMEA/CVMP/731/99- Final Updated** – Position Paper on Availability of Veterinary Medicines agreed on 14 October 1999.
 39. **EMEA/CVMP/411/00-Final Updated** – Position Paper on Availability of Veterinary Medicines agreed on 21 June 2000
 40. **EMEA/CVMP/391/02 – Position Paper** on the establishment of MRLs for Milk considering the daily intake by children (Released by the CVMP November 2002)
 41. **EMEA/CVMP/457/03** – Position Paper regarding Availability of Veterinary Medicinal Products – Extrapolation of MRLs (CVMP adopted December 2003).
 42. **EMEA/CVMP/477/03 – Position Paper** regarding availability of Products for Minor Uses and Minor Species (MUMS) (adopted July 2004)
 43. **Commission Regulation (EEC) No 675/92 of 18 March 1992** amending Annexes I and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 44. **Commission Regulation (EEC) No 3092/92 of 27 October 1992** amending Annex III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 45. **Commission Regulation (EEC) No 895/93 of 16 April 1993** amending Annexes I, II and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 46. **Council Regulation (EEC) No 2901/93 of 18 October 1993** amending Annexes I, II, III and IV to Regulation (EEC) No 2377/90
 47. **Commission Regulation (EC) No 3425/93 of 14 December 1993** amending Annexes I and II to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 48. **Commission Regulation (EC) No 3426/93 of 14 December 1993** amending Annexes III and IV to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 49. **Commission Regulation (EC) No 955/94 of 28 April 1994** amending Annexes I and II of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 50. **Commission Regulation (EC) No 1430/94 of 22 June 1994** amending Annexes I, II, III and IV of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 51. **Commission Regulation (EC) No 2703/94 of 7 November 1994** amending Annexes I, II and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 52. **Commission Regulation (EC) No 3059/94 of 15 December 1994** amending Annexes I, II, and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 53. **Commission Regulation (EC) No 1102/95 of 16 May 1995** amending Annexes I, II and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 54. **Commission Regulation (EC) No 1441/95 of 26 June 1995** amending Annexes I, II and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 55. **Commission Regulation (EC) No 1442/95 of 26 June 1995** amending Annexes I, II, III and IV of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 56. **Commission Regulation (EC) No 1798/95 of 25 July 1995** amending Annex IV to Council Regulation (EEC) No 2377/90 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin
 57. **Commission Regulation (EC) No 2796/95 of 4 December 1995** amending Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 58. **Corrigendum to Commission Regulation (EC) No 2796/95 of 4 December 1995** amending Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90

59. **Commission Regulation (EC) No 2804/95 of 5 December 1995** amending Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 60. **Commission Regulation (EC) No 281/96 of 14 February 1996** amending Annexes I and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 61. **Commission Regulation (EC) No 282/96 of 14 February 1996** amending Annexes I, II and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 62. **Commission Regulation (EC) No 1140/96 of 25 June 1996** amending Annex III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 63. **Commission Regulation (EC) No 1147/96 of 25 June 1996** amending Annexes II and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 64. **Commission Regulation (EC) No 1311/96 of 8 July 1996** amending Annexes I, II, III and IV of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 65. **Commission Regulation (EC) No 1312/96 of 8 July 1996** amending Annex III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 66. **Commission Regulation (EC) No 1433/96 of 23 July 1996** amending Annexes II and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 67. **Commission Regulation (EC) No 1742/96 of 6 September 1996** amending Annexes I, II and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 68. **Commission Regulation (EC) No 1798/96 of 17 September 1996** amending Annex III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 69. **Commission Regulation (EC) No 2010/96 of 21 October 1996** amending Annex II to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 70. **Commission Regulation (EC) No 2017/96 of 22 October 1996** amending Annex III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 71. **Commission Regulation (EC) No 2034/96 of 24 October 1996** amending Annexes I, II and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 72. **Commission Regulation (EC) No 17/97 of 8 January 1997** amending Annexes I, II, III and IV of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 73. **Commission Regulation (EC) No 211/97 of 4 February 1997** amending Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 74. **Commission Regulation (EC) No 270/97 of 14 February 1997** amending Annex I, II, III and IV of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 75. **Council Regulation (EC) No 434/97 of 3 March 1997** amending Regulation (EEC) No 2377/90 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin
 76. **Commission Regulation (EC) No 716/97 of 23 April 1997** amending Annexes II and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 77. **Commission Regulation (EC) No 748/97 of 25 April 1997** amending Annex I and II of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 78. **Commission Regulation (EC) No 749/97 of 25 April 1997** amending Annexes I, II and III of Council Regulation (EEC) No 2377/90
 79. **Commission Regulation (EC) No 1836/97 of 24 September 1997** amending Annexes I and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
 80. **Commission Regulation (EC) No 1837/97 of 24 September 1997** amending Annexes I, II and III to Council Regulation (EEC) No 2377/90
- c. Web pages**
81. VetGate – <http://vetgate.ac.uk/>
 82. Consultant <http://www.vet.cornell.edu/consultant/consult.asp>
 83. Center for Veterinary Medicine – <http://www.fda.gov/cvm/>
 84. NetVet Veterinary Resources – <http://netvet.wustl.edu/vet>
 85. The Merck Veterinary Manual – <http://www.merckvetmanual.com/>
 86. Martindale's Health Science Guide: Veterinary Center - <http://www.martindalecenter.com/Vet>
 87. FARAD - Food Animal Residue Avoidance Databank - <http://www.farad.org/>
 88. Animal Science - <http://www.animalscience.com/content/html/index.htm>
 89. VetScape Veterinary Internet Network - <http://www.vetscape.co.uk/>
 90. VetProf and VetPlus - <http://www.vetprof.com/>
 91. The Veterinary Residues Committee Annual Report on Surveillance for Veterinary Residues. <http://www.vet-residues-committee.gov.uk>
 92. Animal Medicines Record Book (available from NOAH). <http://www.noah.co.uk/>