



# Reglementări privind medicamentele de uz veterinar

► Sistemul de farmacovigilență european





## **Farmacovigilența veterinară**

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



## Principali termeni utilizați:

### a) Reacția adversă

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

### b) Reacția adversă gravă

reacție adversă care:

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



**c) reacția adversă neașteptată**

reacție adversă a carei 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.



## **Farmacovigilența veterinară**

### **Principalele obiective:**

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



**Reacțiile adverse vor fi raportate  
(chiar și dacă se suspectează doar) cele:**

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



▼  
**851/81**

▼  
**852/81**

▼  
**667/90**

▼  
**74/92**

▼  
**82/2001**

▼  
**28/2004** Community code relating to veterinary medicinal products

## **Directivile UE ale medicamentului**



## EMEA?

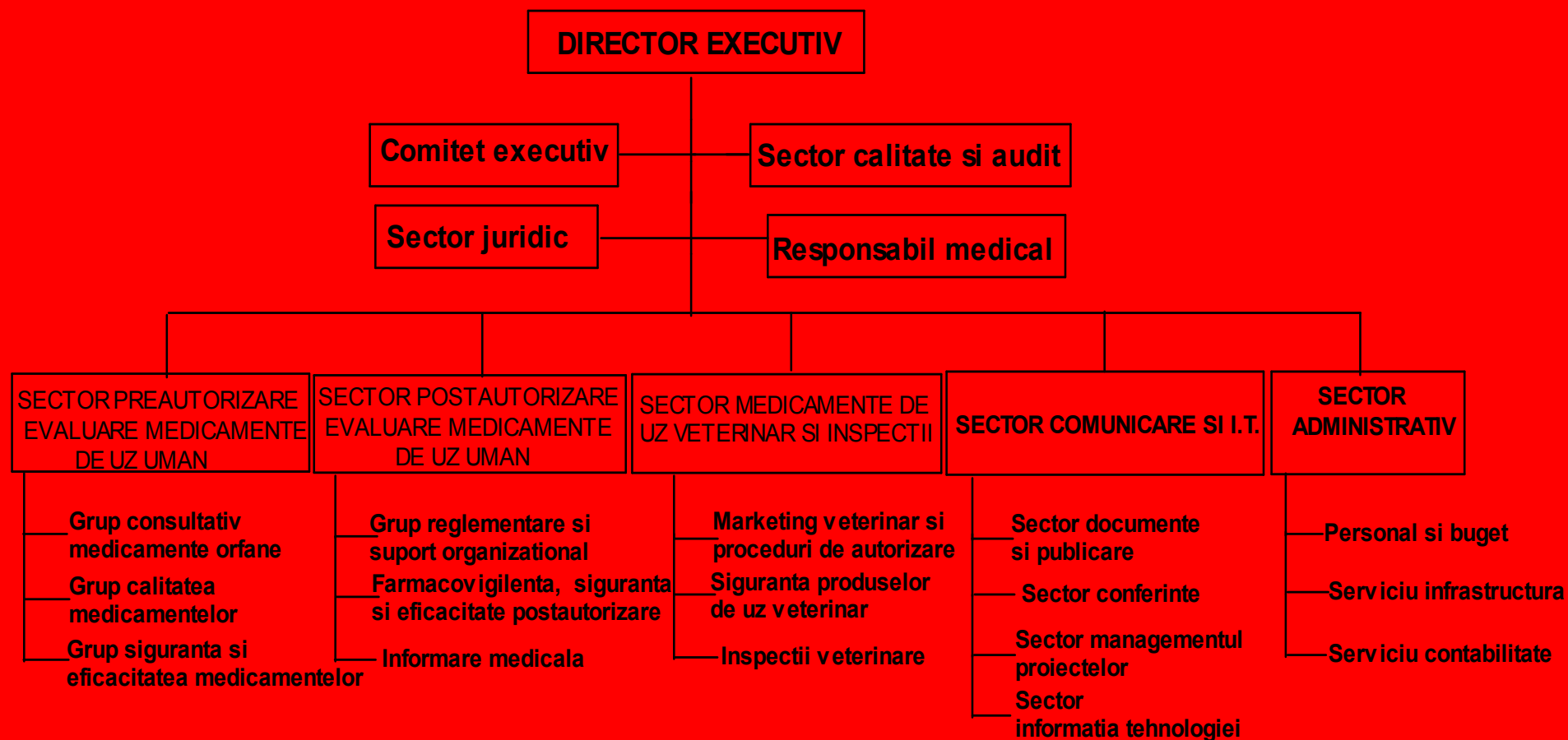
Reglementarea **2309/93** stabilește procedura de autorizare centralizată pt. produsele medicamentoase de uz uman și/sau veterinar și a stat la baza înființării **EMEA = European Medicines Agency**

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

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

# European Medicines Agency – EMEA

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





**Acest obiectiv se poate realiza prin adoptarea rapidă a instrucțiunilor:**

**The rules governing medicinal products in the European Union**

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



## Subcomitetele CVMP

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



## **Volumul nr. 9**

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

**9a: Guidelines on Pharmacovigilance for Human Use =**

**Liniile directoare asupra farmacovigilenței pentru uzul uman) și**

**9b: Guidelines on Pharmacovigilance For Veterinary Use =**

**Linii directoare asupra farmacovigilenței pentru uzul veterinar)**

**Sistemul de farmacovigilență european**  
*EudraVigilance*



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

Datele despre modul de funcționare al Eudravigilance în Draftul:

**EUDRAVIGILANCE ACCESS POLICY FOR MEDICINES FOR VETERINARY USE** (Doc. Ref. EMA/113700/2008) ap. 12 Ian. 2009



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

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



## **Componentele Eudravigilance Veterinary System**

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

conform Reglementării UE 726/2004 conține:

### **1. EudraVigilance Gateway**

sistemul general de procesare al datelor;

### **2. EudraVigilance Veterinary**

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

### **3. EudraVigilance Veterinary Medicinal Product Dictionary**

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

### **4. EudraVigilance Veterinary Data Warehouse & Analysis System**

sustine activitatea de farmacovigilență și risc-management.



## **Accesul la sistemul *EudraVigilance Veterinary Data***

**se adresează:**

**Autorităților Competente din Comisia Europeană EEA și EMEA**

**(Access Category I)**

**Profesioniștilor din sănătate și publicului**

**(Access Category II)**

**Posesorilor Autorizațiilor de Comercializare**

**(Access Category III)**



o persoană autorizată poate fi:

Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance  
**= Persoana Calificată Responsabilă cu Farmacovigilența**  
conform Art. 48, Regl. 726/2004 și Art. 74, Dir. 82/2001.

The appointed *EudraVigilance* Deputy

**= Reprezentantul EudraVigilance**

numit de EMEA conform procesului de înregistrare  
*EudraVigilance* Veterinary.



## Modul de raportare al reacțiilor adverse

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

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



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

\* Rapoarte între 15 Decembrie 2006 - 14 Decembrie 2007

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



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

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



## **Sistemul de farmacovigilență din România**

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

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

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



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

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



Testarea de cauzalitate se va efectua folosind sistemul **ABON**.

Conform acestui sistem se pot constitui patru categorii de cauzalitate:

**categoria "A":** probabil

**categoria "B":** posibil

**categoria "O":** neclasificat (informație insuficientă pentru a trage vreo concluzie)

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



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

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

Conectarea 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).

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



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

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



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

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

iar prin Ordinele cu numerele: 406, 408 și 410 (din 19.04.05) (publ. în MO nr. 461. din 31.05.05) sunt descrise ghidurile de procedură privind: ***Reglementările privind activitatea de farmacovigilență și Procedura care trebuie urmată de autoritățile competente în desfășurarea activității de farmacovigilență.***



## Formularele de raportare a reacțiilor adverse

### Formularul simplu de Farmacovigilență

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

Diagnostic (motivul tratamentului, semne clinice)  
Prognosticul bolii

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

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



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

**Joint EMEA/FEDESA/FVE on veterinary pharmacovigilance system in the EU.**

European Veterinary Pharmacovigilance Reporting Form for MAHs



Safety issues in animals <input type="checkbox"/> in humans <input type="checkbox"/> Lack of expected efficacy <input type="checkbox"/> Withdrawal period issues <input type="checkbox"/> Environmental problems <input type="checkbox"/>	SE DER REPORT IDENTIFICATION - CASE REF. 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  Follow-up  (date, case number)

Person who reported the reaction: veterinarian  owner  physician  pharmacist  other:

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

5. ANIMAL DATA

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  male  pregnant  neutered  lactating  other:

Weight (kilos):      Age:

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

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

6. PRODUCT DATA # 1

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

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

Batch 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  owner  other

Use according to label: yes  unknown  no  explain:

Action taken after reaction: drug withdrawn  dose reduced  other

Did reaction abate after stopping drug? yes  no  not applicable

Did reaction reappear after reintroduction? yes  no  not applicable

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



7. REACTIO DATA (applicable for all types of adverse reaction(s) reported following administration of veterinary product(s)) 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?

o

Yes

Outcome of reaction to date:

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

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

possible

unlikely

no attending vet

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

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

Previous reaction to this product? no  yes  Describe: \_\_\_\_\_

De-challenge information: \_\_\_\_\_

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

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

Date of exposure: \_\_\_\_\_ Date of reaction: \_\_\_\_\_

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

11. CAUSALITY ASSESSMENT RELATED TO PRODUCT #1

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

Reason for classification: \_\_\_\_\_

12. OVERALL CAUSALITY ASSESSMENT RELATED TO ALL SUSPECTED PRODUCTS

FOR COMPETENT AUTHORITY USE ONLY

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

Signature

Date

To replicate for each product used concurrently

SE DER CASE REF. o:



6. DATA FOR PRODUCTS ADMINISTERED 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:		
Dose/frequency:		Route/site of administration:
Start date of treatment:	Stop date or duration:	Who administered the product:
		veterinarian <input type="checkbox"/> owner <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/>
Use according to label:	yes <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	explain:
Action taken after reaction:	drug withdrawn <input type="checkbox"/> dose reduced <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/>	
Did reaction abate after stopping drug?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> not applicable <input type="checkbox"/>	
Did reaction reappear after reintroduction?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> not applicable <input type="checkbox"/>	

8. APPROPRIATE VETERINARIAN'S LEVEL OF SUSPICION THAT REACTION WAS CAUSED BY PRODUCT #

possible  unlikely  no attending vet

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

Previous exposure to this product? no  yes  Date(s):  
Previous reaction to this product? no  yes  Describe:  
De-challenge information:

11. CAUSALITY ASSESSMENT RELATED TO PRODUCT #

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

**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: **EMA/CVMP/893/04-UK** sub denumirea de: **EU Veterinary Suspected Adverse Reaction Report Form for Veterinarians and Health Professionals** [1] care a devenit formularul folosit curent în UE, ca document de lucru.**

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

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



<b>Form to be sent to (Name and address of the Competent authority)</b> Veterinary Medicines Directorate Woodham Lane, New Haw Addlestone, Surrey KT15 3LS		<b>IN CONFIDENCE</b> For official use only Ref. Number:
<b>Fax:</b> 01932 336618	<b>Phone:</b> 01932 338424	
<b>E-mail:</b> f.dyer@vmd.defra.gsi.gov.uk	<b>Website:</b> 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)**     *Animal(s)*      *Human(s)*  *(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**  
*(if more products are administered concurrently than the number of boxes available, please duplicate this form)*

	1	2	3
<b>Name of the veterinary medicinal product (VMP) administered</b>			
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"/>
<b>Has the Marketing Authorisation Holder (MAH) been informed?</b>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>



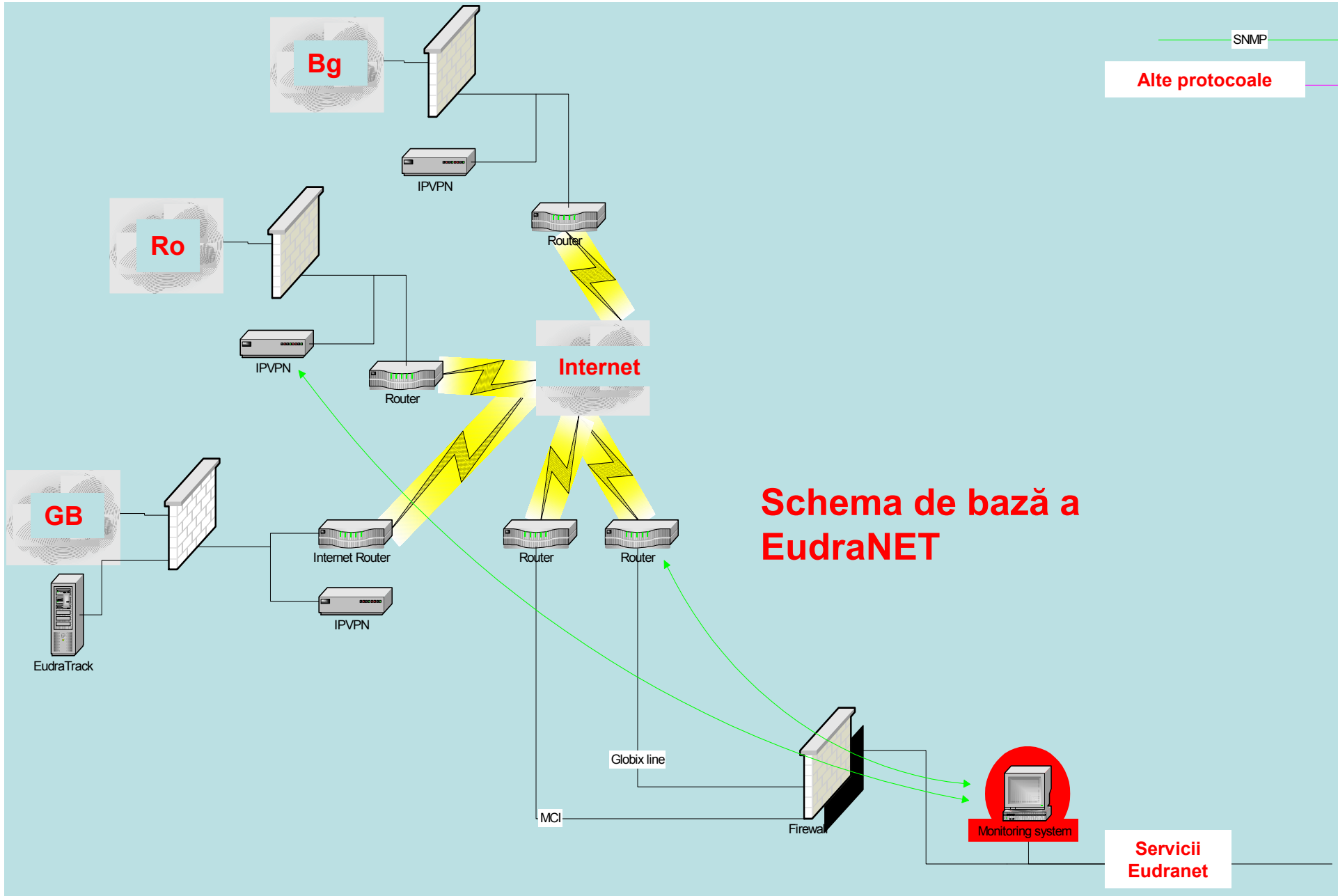


În prezent se efectuează demersurile tehnice pentru vizualizarea hărții electronice a României în EU, pentru ca acesta să fie complet funcțional.

Încercând o ierarhizare, motivele instalării reacțiilor nedorite sunt:

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

Alte protocoale



# Schema de bază a EudraNET

Servicii Eudranet





## Activități pe termen scurt:

- 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 since primirea raporturilor,
- Tranziția la sistemul electronic de raportare.



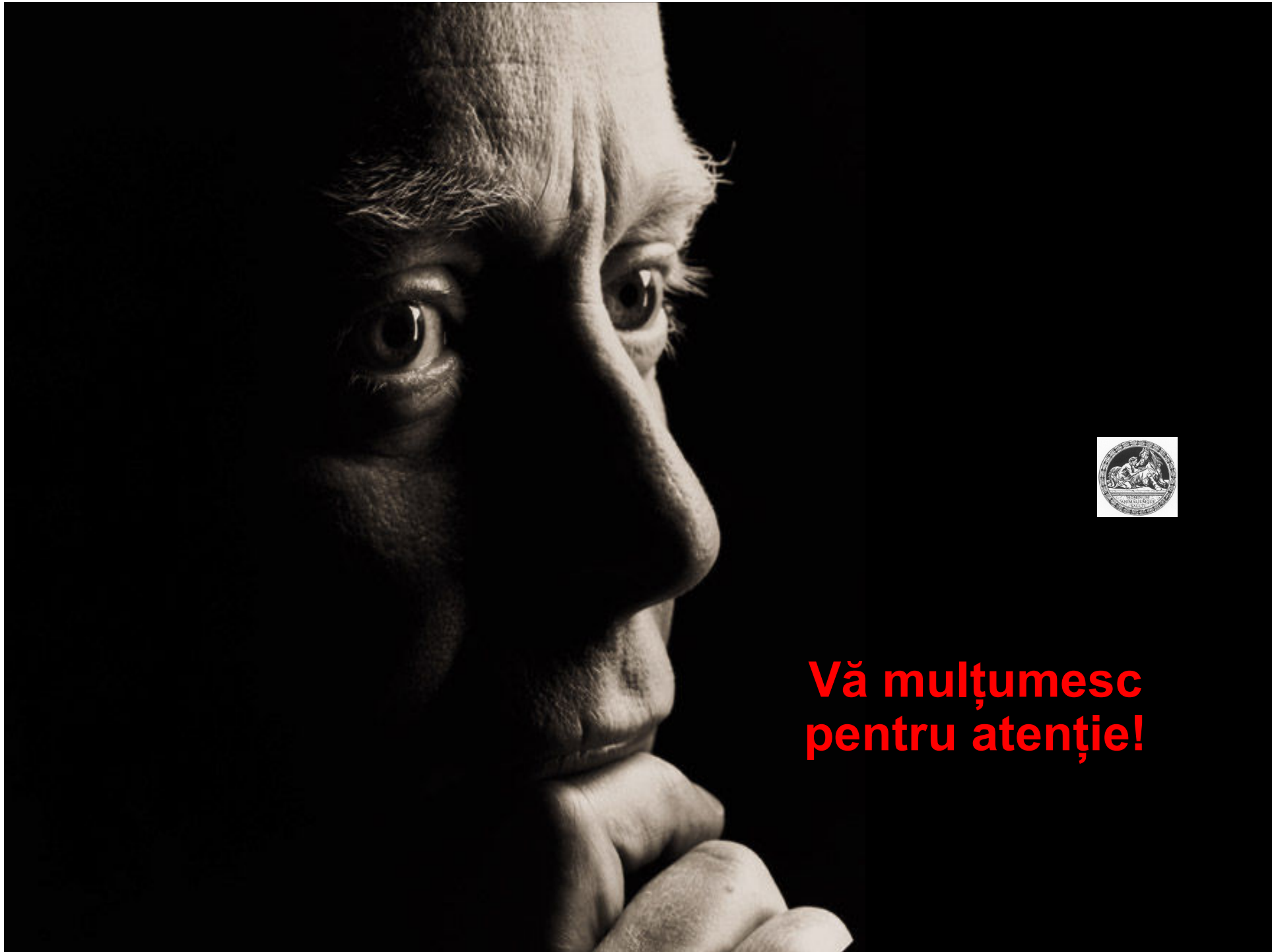
## Concluzii

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



## **Sistemul însumează constatările:**

- 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 animala a produselor a.u.v.;
- observații legate de prezența posibilelor reziduri în organismul animal;
- observații legate de poluarea mediului cu medicamente;



**Vă mulțumesc  
pentru atenție!**