



Prof. Dr.
Romeo -Teodor CRISTINA

Raport tehnic nr. 4/2008

Metodologia determinării limitelor maxime pentru reziduurile medicamentoase și stabilirea perioadei de așteptare, în lumina reglementărilor U.E.

Beneficiar:
A.N.F.P.U.V.



European Medicines Agency





1.1.

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





Directivile CE ale medicamentului



851/81 (21.09.1981)



852/81 (28.09.1981)



667/90 (13.12.1990)



74/92 (22.09.1992) au fost codificate inițial într-un singur text,



82/2001 (06.11.2001) care a fost și ea la rândul ei amendată



28/2004.



Așadar, legea de bază care guvernează marketing-ul produselor de uz veterinar în cadrul U.E.

este Directiva:



28/2004/EC (31 martie 2004)

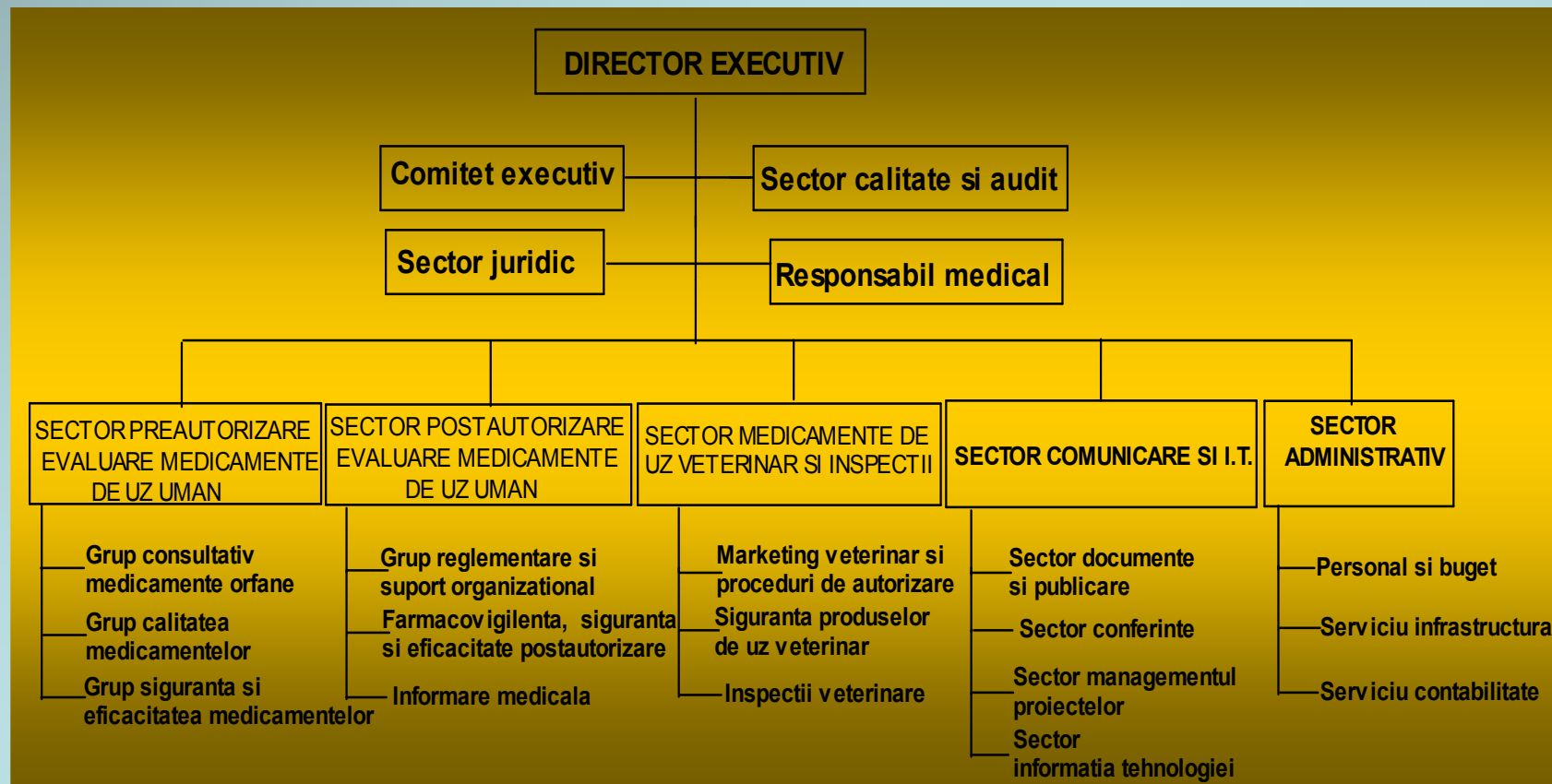


Odată cu adoptarea **Reglementării 1308/99/CE**

EMA (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.**



European Medicines Agency – EMEA, cu sediul la Londra este organismul care este răspunzător de coordonarea evaluării și supravegherii produselor medicamentoase în U.E. Staff-ul permanent al EMEA este împărțit în colective care reprezintă sectoare și grupe de activități după schema tehnică:



Schema 1.1. Schema organigramei EMEA
(Sursa: <http://www.emea.europa.eu>)



**Reglementarea 726/2004/EC,
(care amendează Reglementarea 2309/EC) dă indicații
punctuale asupra:**

**► procedurii comunitare de urmat pentru autorizarea și
supervizarea produselor medicinale de către
Agenția Europeană a Medicamentului (EMA).**



Acest obiectiv se poate realiza prin adoptarea rapidă a instrucțiunilor:

The rules governing medicinal products in the European Union

- 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**



Datorită solicitării exprese a U.E., de uniformizare a metodologiilor, necesitatea stabilirii standardelor comunitare legate de:

- ▶ **testarea medicamentelor și**
- ▶ **perioadei de așteptare pentru medicamentele a.u.v. este prioritatea**
CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)



CVMP are în componență subcomitete:

- ▶ **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)(temporar)**
- ▶ **Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM)(consultativ)**
- ▶ **Working Group on Quality Review of Documents (QRD)(asociat)**



În ajutorul acestui deziderat, EC a adoptat **Reglementarea:**



2377/90 (26.06.90) unde sunt stabilite procedurile de urmat pentru
stabilirea **MRLs** (Maximum Residue Limits)

aici pot fi găsite și **Anexele**, de la **I** la **IV** sub denumirea:

Community code relating to veterinary medicinal products



Anexa I

MRL finale Lista substanțelor farmacologic active pentru care sunt prevăzute limite maxime de reziduuri.

Anexa II

Lista substanțelor pentru care nu sunt prevăzute limite maxime de reziduuri. Calculul MRL nu este necesar.

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.

Anexa IV

Lista substanțelor farmacologic active pentru care nu poate fi prevăzută o limită maximă. Medicamente sunt riscante pentru consumatorul uman.



- ▶ **Componența acestor anexe este în perpetuă schimbare, numeroase 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), cu apariție lunară.**



1.2.

Premise tehnice





- ▶ definiția EMEA a MRL-ului este foarte asemănătoare cu cea adoptată de **FAO/WHO Codex Alimentarius Committee**.
- ▶ întreaga metodologie de evaluare a reziduurilor în cadrul U.E. este similară cu cea folosită și de către **FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)** care efectuează determinările de reziduuri ale medicamentelor veterinare pentru Codex Alimentarius.
- ▶ din acest considerent și abordarea **CVMP (Committee for Veterinary Medicines Products)** este similară cu a altor comitete și corpuri științifice internaționale care evaluează siguranța produselor alimentare prin determinări de tip **no / lowest - effect – level**, adică determinări acceptable daily intake (**ADI**) (**Doza Zilnică Acceptabilă**) (pe care se bazează inițial determinările MRL).



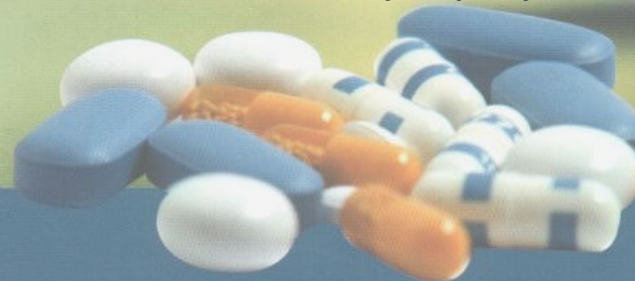
În ideea uniformizării modului de stabilire a perioadelor de așteptare în cadrul Uniunii Europene, CVMP a descris:

- ▶ **Note for Guidance regarding withdrawal periods for animal tissues (EMEA/CVMP/036/95) și**
- ▶ **Note for Guidance regarding withdrawal periods for milk (EMEA/CVMP/473/98).**



1.3.

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





- 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
- Progresele științifice și tehnice permit **detectarea prezenței reziduurilor de medicamente de uz veterinar** în produsele alimentare la niveluri întotdeauna mai joase;
- Acest fapt a fost reglementat prin implementarea **Directivei 96/23/EC**, amendată sub **Directiva 2002/657/EC** cu referire la performanța metodelor analitice și interpretarea rezultatelor;
- Pentru a proteja sănătatea publică, valorile LMR trebuie stabilite în conformitate cu **principiile general recunoscute** pentru toate produsele alimentare de origine animală, inclusiv, pește, lapte, ouă și miere.



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 (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, modificată ultima dată prin:

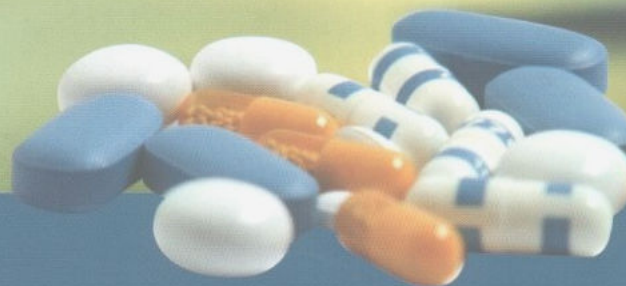


Directiva 87/20/CEE;



1.4.

Etapele determinării MRL în lumina Reglementării 2377/90





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 este stabilirea:

Dozei Zilnice Acceptabile = Acceptable Daily Intake (ADI).

în consonanță cu Vol. 8 – Establishment of MRL for residues of veterinary medical products in foodstuffs of animal origin



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

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 se va multiplica cu 60 pentru a da cantitatea totală de reziduuri care poate fi ingerată de către un individ.



In acest fel pentru determinarea MRL din ADI se admite că o persoană medie consumă zilnic:

- 500 g carne (din: 300g mușchi, 100g ficat, 50g rinichi și 50g grăsime)**
- 1,5 litri de lapte**
- 100 g de ouă sau produse din ouă.**

Rația este de asemenea făcută și pentru:

- carne de pasăre (500g),**
- pește (300g) sau**
- miere (200 g).**



Baza de calcul pentru ADI este compusă din:

- **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.
- **factor denumit UF (uncertainty factor = factor de incertitudine, denumit și factor de siguranță)** este apoi aplicat 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.

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



Succesiv calculului ADI se va trece la calcului MRL respectând instrucțiunile Reglementării 2377/90 și extrapolările permise de legislație prin:

- ▶ CVMP/SWP/66781/2005 (Minor species) și**
- ▶ CVMP/187/00/final (Risk analysis)**

dar și prin urmărirea legislației referitoare la:

- ▶ CVMP/756/99 (Status of MRL procedures)**



Datele despre MRL-ul stabilit în respectul EC/2377/90, efectuate de către CVMP pot fi găsite sub denumirea **Summary Reports, sau începând cu 2007, în **European Public MRL Assessment Reports (EPMARs = Raportul Public European de Evaluare)** și sunt publicate pe site-ul EMEA**

Calculul foarte simplu al perioadelor de așteptare poate fi efectuat prin înșușirea programului 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)**.**



1.5.

Discuții pe marginea legislației prezente





Scopul primordial al legilor U.E. referitoare la producerea și distribuirea produselor a.u.v. este:

- garantarea siguranței sănătății populației,**
- prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei și comerțului produselor în Comunitate.**

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

Aceste prevederi pot diferi și, din acest considerent, comerțul cu 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.



CVMP joacă un rol vital în procedurile legate de medicamentele a.u.v. în U.E. se cunosc două proceduri distincte (vezi R 726/2004 informațiile mai sunt disponibile și pe site-ul Heads of Medicines Agencies (HMA - VMRI Product Index):

A) Proceduri comunitare (sau centralizate)

CVMP este responsabil cu inițierea și realizarea evaluărilor produselor medicamentoase veterinare pentru care se va acorda autorizație de comercializare în toată Comunitatea

B) Proceduri naționale

Fiecare stat membru U.E. are propriile proceduri naționale pentru autorizarea medicamentelor. Până în prezent se cunosc două rute disponibile companiilor care doresc să autorizeze medicamente simultan în mai multe țări. Acestea sunt:

- a) Procedura descentralizată.**
- b) Procedura de recunoaștere mutuală.**



Autorizația de comercializare a unui medicament de uz veterinar poate fi refuzată doar în următoarele situații:

- 1. dacă produsul medicamentos este lipsit de efect terapeutic sau dacă un astfel de efect este insuficient demonstrat;**
- 2. acolo unde perioada de așteptare nu este suficient de lungă, în ideea eliminării riscurilor, legate de sănătate sau reziduuri sau**
- 2. 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.**



EMA 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.*

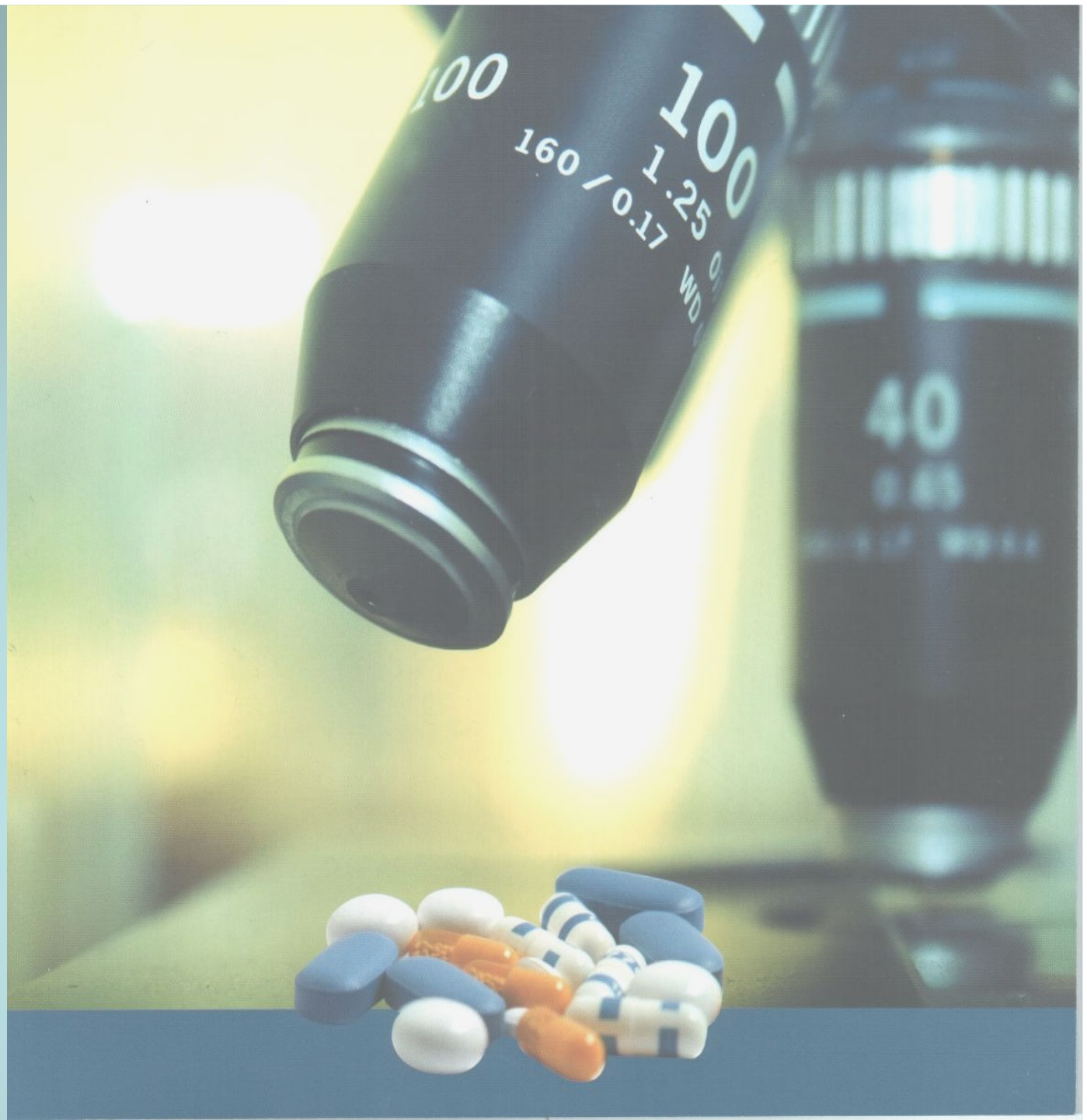
Aceste rapoarte ajută la completarea Anexelor Reglementării 2377/90.

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 îndeplinirii condițiilor de calitate a materiilor prime.

Calitatea medicamentelor trebuie să fie garantată prin respectarea regulilor GMP. În acest context recomandarea este utilizarea de substanțe active provenite din surse agreate în U.E.



Concluzii





- **Apelarea pentru date esențiale la sursele autorizate amintite.**
- **Însușirea metodelor analitice agreate în U.E. pe grupe de produse a.u.v.**
- **Comunitatea încurajează, acolo unde încă nu există date certe de laborator pentru MRL, asumarea perioadelor de așteptare pentru medicamentele și substanțele 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 EMEA, perioada de așteptare specificată la medicamente nu va fi mai mică decât:

- 7 zile pentru ouă**
- 7 zile pentru lapte**
- 28 zile pentru carne de pasăre, mamifere, inclusiv grăsime și alte produse**
- 500 zile grad pentru pește**

Acest lucru este întărit și prin Directivele 2001/82/EC și 2004/28/EC. (conform paragrafului din 12, lege) dar și prin Ordinul ANSVSA 69/2005, (în care ANSVSA își însușește noua legislație europeană a medicamentului).

Fabricantul este cel care își asumă răspunderea în legătură cu dosarul de reziduuri.



FAQ





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 pot găsi informații oficiale despre stabilirea
Maximum Residue Limits (MRLs)?**



- In **Reglementarea (Regulamentul) No 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.**
- Alte date detaliate se găsesc descrise și în **Vol. 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 pot afla dacă s-a stabilit un nou MRL 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 (EMA/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, EMA/CVMP/187/00-FINAL.**



Unde 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 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 (unde EMEA are responsabilitatea evaluării, datele detaliate, inclusiv informațiile despre perioada de așteptare) sunt disponibile pe site-ul EMEA.**
- **Agenția 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 (EMEA/CVMP/036/95) și pentru lapte (EMEA/CVMP/473/98) sau la adresa de internet:
<http://www.emea.europa.eu/htmls/vet/vetguidelines/safety>**
- **Sau prin programul computațional de statistică WT1.4 adoptat de către CVMP**

Vă mulțumesc pentru atenție !