

**LEGIslația Medicamentului Veterinar în U.E.****E.U. VETERINARY DRUG'S LEGISLATION**

Romeo T. Cristina  
FMV Timișoara

**Cuvinte cheie:** medicament a.u.v., legislație comunitară  
**Key words:** veterinary drug, comunitary legislation

**Rezumat**

Lucrarea face o scurtă introducere în legislația medicamentului veterinar și prezintă mecanismul de funcționare a Agenției Europene a Medicamentului (EMEA *European Medicines Agency*) cu sediul la Londra. Sunt prezentate structura și responsabilitățile EMEA, definiții și alte aspecte specifice.

**Abstract**

The paper makes a short introduction in veterinary drug's legislation and presents the functioning mechanisms of *European Medicines Agency (EMA)*. There are presented EMEA's structure, responsibilities, EU topic definitions and other specific aspects.

Organismul care este răspunzător de coordonarea evaluării și supravegherii produselor medicamentoase de uz uman și veterinar în Uniunea Europeană Agenția Europeană a Medicamentului (*European Medicines Agency - EMEA*) cu sediul la Londra.

Pentru înțelegerea mecanismului de funcționare a acestui for se impune prezentarea succintă a menirii și organismelor sale, care au menirea de a armoniza normele europene cu cele naționale din fiecare stat membru.

Asociația ființează din ianuarie 1995 și are numeroase contacte apropiate cu Comisia Europeană, cu cele 27 de state membre ale UE, și cele trei EEA-EFTA (Islanda, Liechtenstein și Norvegia dar și cu multe alte organizații din sectorul guvernamental și din cel privat.

Statutul EMEA este acela al unui organism descentralizat al Uniunii Europene, principala sa responsabilitate fiind protejarea și promovarea sănătății publice și animale, prin activitățile specifice de evaluare și supraveghere centralizată a medicamentelor de uz uman și veterinar. Aceasta actualmente funcționează în baza Reglementării directive (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004<sup>1</sup>. Agenția se bazează pe

capabilitățile științifice a peste 40 de autorități naționale din cele 30 de state amintite ajungându-se la o rețea până în anul 2007 de peste 4.000 de experți proprii. Acest corp contribuie la dezvoltarea relațiilor internaționale ale Uniunii Europene în domeniu, în asociere și cu alte organisme (Farmacopeea Europeană, Organizația Mondială a Sănătății) Deasemenea prin conferințele trilaterale (UE - Japonia - SUA) se urmărește armonizarea dintre organizații și diferitele inițiative internaționale.

EMEA are menirea de a emite certificate în UE pentru produsele medicinale (umane sau veterinare) respectând metodologiile trasate de către OMS. Aceste certificate garantează că medicamentele sunt autorizate pentru comercializare precum și că au respectat buna practică de fabricație (Good Manufacturing Practice = GMP) pentru produs și sunt (în baza acesteia) posibil de a fi exportate către parteneri non-UE.

**Structura și responsabilitățile EMEA**

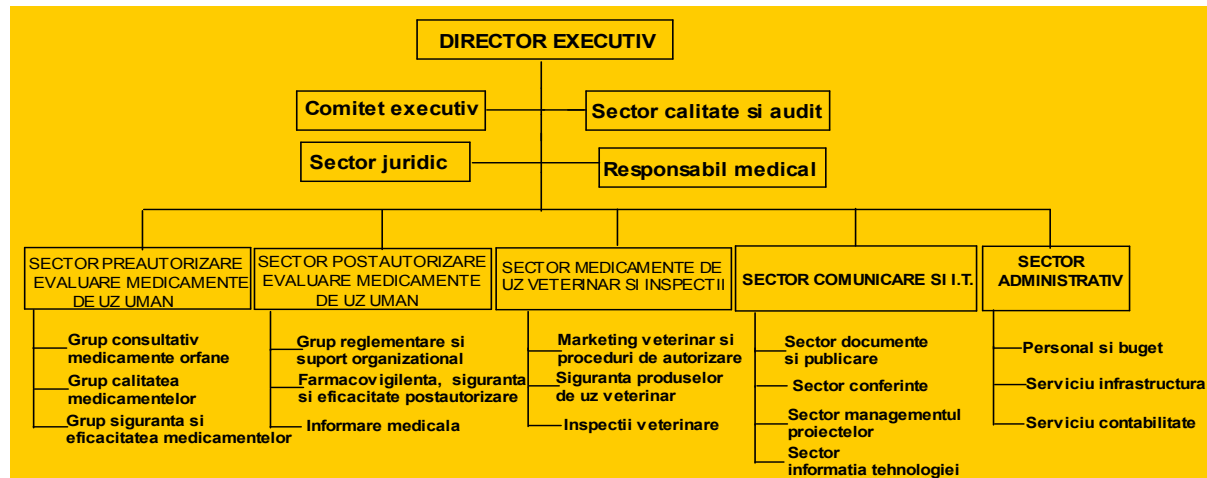
Agenția Europeană a Medicamentelor este condusă de un director executiv și un consiliu de administrație și un corp propriu de specialiști alcătuit, în 2007, din circa 450 de membri ai personalului. Consiliul de administrație este un organism de

<sup>1</sup> Datorită dezvoltării foarte rapide a standardelor legate de testarea medicamentelor, directivele UE (Consiliului CEE 851/81 (21.09.1981) și 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 28/2004/EC, și anexele de la I la IV, sub denumirea: Community code relating to veterinary medicinal products, în ideea armonizării legislației medicamentului veterinar.

supraveghere al EMEA, responsabil, în special, de probleme bugetare. Staff-ul permanent al EMEA este împărțit în

colective care rezează sectoare și grupe de activități după schema tehnică:



Schema 1. Schema organigramei EMEA

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

### Responsabilitățile EMEA

Principalele responsabilități ale Agenției sunt:

- evaluarea științifică a cererilor de emiteră a autorizației europene de introducere pe piață a produselor medicamentoase (prin procedurile centralizate)<sup>2</sup>.

- aprobarea (prin intermediul procedurilor centralizate) a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar, obținute cu ajutorul biotehnologiei și/sau al altor procese de înaltă tehnologie<sup>3</sup>.

- monitorizarea constantă a siguranței medicamentelor printr-o rețea de farmacovigilență și adoptarea măsurilor

corespunzătoare în cazul în care rapoartele privind reacțiile adverse la medicamente necesită modificări în raportul beneficiu-risc al unui produs medicamentos.

- stabilirea unor limite sigure pentru reziduurile de medicamente din alimentele de origine animală, în cazul produselor medicamentoase a.u.v.,

- stimularea inovației și cercetării în sectorul farmaceutic, consilierea științifică și asistența la elaborarea protocolului pentru dezvoltarea de noi produse medicamentoase<sup>4</sup>.

- proceduri de sesizare legate de produsele medicamentoase care sunt aprobate sau în curs de evaluare de către statele membre.

### Comitetele profesionale EMEA

Fiind un organism viu, în plină evoluție și adaptare la cerințele moderne EMEA este divizată în comitete profesionale. Actualmente în cadrul EMEA funcționează cinci comitete după cum urmează:

#### 1. Comitetul pentru produse medicinale de uz uman

(Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP).

Este cel care răspunde de analiza și răspunsurile care trebuiesc date de către

<sup>2</sup> În cadrul procedurii centralizate, companiile depun la EMEA o singură cerere de eliberare a autorizației de introducere pe piața UE.

<sup>3</sup> Aceeași regulă se aplică în cazul tuturor medicamentelor de uz uman destinate tratării HIV/SIDA, cancerului, diabetului sau maladiilor neuro-degenerative, precum și în cazul tuturor medicamentelor orfane, destinate tratării bolilor rare.

În mod similar, toate medicamentele de uz veterinar destinate utilizării ca amelioratori de performanță pentru a promova creșterea animalelor tratate sau pentru a spori producția obținută de la animalele tratate, trebuie să treacă prin procedura centralizată, pentru produsele medicamentoase care nu se încadrează în niciuna dintre categoriile menționate mai sus, companiile pot depune o cerere la EMEA pentru obținerea unei autorizații centralizate de introducere pe piață prin procedura centralizată, cu condiția ca produsul medicamentos să constituie o inovație terapeutică, științifică sau tehnică importantă sau ca produsul să fie, din orice alt punct de vedere, în interesul sănătății pacienților sau a animalelor.

<sup>4</sup> Aceasta publică orientări privind cerințele de testare a calității, siguranței și eficacității. Un birou dedicat acestei activități a fost înființat în anul 2005 și are menirea de a oferi asistență specială întreprinderilor mici și mijlocii (IMM) din spațiul european.

Agenție în legătură cu produsele medicale umane, în acord cu Reglementarea UE 726/2004. CHMP joacă un rol vital în stabilirea procedurilor de autorizare a medicamentelor în Uniunea Europeană, fiind organismul responsabil în conducerea modelelor experimentale inițiale de introducere a acestora pe piața UE, dar și de activitățile post-autorizare legate de medicamentele comercializate. De asemenea Comitetul poate avea rol de arbitru ('**arbitration procedure**') în procedurile descentralizate de recunoaștere mutuală între statele membre în situații de dezacord.

CHMP publică Raportul Public de Evaluare Europeană (**European Public Assessment Report - EPAR**) în toate limbile oficiale ale UE pentru fiecare produs autorizat la comercializare.

## 2. Comitetul pentru produse medicinale orfane

(Committee for Orphan Medicinal Products - COMP).

Este un comitet înființat în anul 2001 responsabil cu evaluare și implementarea unor produse noi pentru diagnosticul, prevenția sau tratamentul unor boli rare (dar care afectează un număr mare de oameni din Europa).

## 3. Comitetul pentru produsele medicamentoase obținute din plante

(Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC)

Acesta a fost înființat în 2004 și are în sarcină avizarea științifică cu referire la medicamentele tradiționale obținute din plante medicinale și asistă la armonizarea procedurilor și prevederilor comunitare referitoare la acestea.

## 4. Comitetul pediatric

(Paediatric Committee - PDCO)

A fost ultimul înființat, în iulie 2007. Comitetul are în sarcină avizarea științifică cu privire la medicamentele pediatrice și adoptă opinii în respectul Reglementării (UE) 1901/2006.

## 5. Comitetul pentru produse medicinale de uz veterinar

(Committee for Medicinal Products for Veterinary Use - CVMP).

Acesta este responsabil de pregătirea opiniilor Agenției în legătură cu produsele veterinare în concordanță cu Reglementările (UE) No 726/2004. CVMP joacă un rol

esențial în marketingul medicamentelor a.u.v. în Uniune și inițierea prin proceduri centralizate a evaluării inițiale și post-autorizare pentru acestea. De asemenea Comitetul poate avea rol de arbitru ("arbitration procedure") în procedurile descentralizate de recunoaștere mutuală între statele membre în situații de dezacord. Evaluările inițiate de către CVMP sunt bazate pe criterii științifice și respectă legislația UE și în mod particular Directiva 82/2001.

Aceste proceduri asigură faptul că produsele medicinale a.u.v. odată ajunse pe piață vor avea o balanță risc - beneficiu favorabilă populației de animale la care a fost destinată. De asemenea, consecutiv monitorizării siguranței produselor autorizate alături de experții veterinari și reprezentanții

Comisia furnizează informații către agențiile naționale ale medicamentului. În acest context CVMP joacă un rol major în dezvoltarea rețelei de farmacovigilență și buna desfășurare a acestei activități, la nevoie având posibilitatea de a face recomandări tehnice către Comisia Europeană în legătură autorizarea de comercializare a medicamentelor sau cu suspendarea ori amânarea punerii pe piață a unor medicamente a.u.v.

## Definițiile UE

Primul pas pentru a putea uniformiza metologia specifică a domeniului medicamentului veterinar este de a uniformiza terminologia domeniului. În consecință, în accepțiunea Regulamentului Consiliului CEE 2377/90, în conformitate cu Directiva Parlamentului European 83/2001 și în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului CEE 726/2004, au fost propuse spre adoptare următoarele definiții:

**Prods medicinal veterinar** (*ad usum veterinarum, a.u.v.*):

**a)** substanță sau combinație de substanțe destinate tratării sau prevenirii bolilor la animale;

**b)** orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi utilizată sau administrată la animale pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice, prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice sau pentru a stabili un diagnostic medical.

**Prodrug medicamentos veterinar gata preparat:** orice produs medicamentos mai înainte, dar care nu satisface definiția produsului patentat și care este comercializat într-o formă farmaceutică care poate fi folosit fără o procesare ulterioară.

**Substanță:** orice materie, indiferent de origine, care poate fi:

**a)** de origine umană, de exemplu: sânge uman sau produse derivate din sânge uman;

**b)** de origine animală, de exemplu: microorganisme, animale întregi, părți de organe, secreții animale, toxine, extracte, produse derivate din sânge;

**c)** de origine vegetală, de exemplu: microorganisme, plante, părți din plante, secreții sau extracte vegetale;

**d)** de origine chimică, de exemplu: elemente sau substanțe chimice naturale și combinațiile acestora obținute prin transformare chimică sau prin sinteză.

**Premix pentru furaje medicamentate:** orice produs medicinal veterinar preparat în prealabil pentru fabricarea ulterioară a furajelor medicamentate;

**Furaj medicamentat:** orice amestec rezultat din combinarea unui produs sau mai multor produse medicinale veterinare cu unul sau mai multe furaje destinat administrării la animale pentru tratarea unor afecțiuni, fără o prelucrare ulterioară;

**Prodrug medicinal veterinar imunologic:** preparatul medicinal veterinar administrat animalelor, pentru a induce o imunitate activă sau pasivă sau pentru a testa statusul imunologic al unui animal sau al unui efectiv de animale;

**Prodrug medicamentos patentat:** orice produs medicamentos gata preparat pus pe piață sub un nume și un ambalaj special.

**Prodrug medicinal veterinar homeopat:** orice preparat medicinal veterinar obținut din substanțe denumite stocuri homeopate, în conformitate cu o procedură de fabricație homeopată descrisă de Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, de farmacopeea actuală utilizată oficial în România. Un produs medicinal veterinar homeopat poate conține unul sau mai multe principii homeopate;

**Perioada de așteptare:** intervalul de timp dintre ultima administrare a produsului medicinal veterinar la animale, în condiții

normale de utilizare, în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare, până în momentul în care se obțin alimente provenite de la astfel de animale, necesar pentru a proteja sănătatea publică și pentru a garanta că aceste alimente nu conțin reziduuri în cantități care depășesc limitele maxime de reziduuri pentru substanțele active stabilite conform prevederilor Regulamentului Consiliului 2377/90/CEE;

**Reacție adversă:** un răspuns organic nedorit, apărut la un animal sau la mai multe animale în urma administrării unui produs medicinal veterinar în dozele prescrise în mod normal la animale pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul unei afecțiuni sau pentru a restabili, corecta sau modifica o funcție fiziologică.

**Reacție adversă umană:** stare reactivă anormală apărută la o persoană sau la un grup de persoane în urma expunerii la un produs medicinal veterinar;

**Reacție adversă gravă:** stare reactivă de intensitate mare, apărută la animalele tratate și care are ca rezultat alterarea gravă a stării de sănătate sau chiar moartea sau care poate induce o anomalie sau malformație congenitală sau care poate determina simptome permanente ori definitive la animalele tratate;

**Reacție adversă neașteptată:** stare reactivă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde cu proprietățile farmacodinamice menționate în rezumatul caracteristicilor produsului respectiv;

**Raport periodic de actualizare privind siguranța:** documentele informative care actualizează ultimele evidențe referitoare la farmacovigilența produselor medicinale veterinare, evidențe prevăzute la art. 80;

**Reziduurile** produselor medicinale veterinare, după definiția Uniunii Europene sunt substanțe farmacologic active (fie principii activi, fie produși de degradare) și metaboliții lor care rămân în produsele animaliere obținute de la animalele la care a fost administrat produsul în cauză.

**Studiu de supraveghere după punerea pe piață:** un studiu farmaco-epidemiologic sau un studiu clinic realizat conform condițiilor menționate în autorizația de comercializare, efectuat în scopul identificării și studierii unor potențiale riscuri

privind siguranța unui produs medicinal veterinar autorizat;

**Utilizare în afara indicațiilor de pe etichetă (extra label):** utilizare incorectă a unui produs medicinal veterinar în contradicție cu prospectul produsului;

**Comerțul "en gros" cu produse medicinale veterinare:** orice activitate comercială care include achiziționarea, vânzarea, importul, exportul sau orice altă operațiune comercială cu produse medicinale veterinare, indiferent dacă scopul acesteia este sau nu obținerea de profit, cu excepția:

a) furnizării de către un producător a produselor medicinale veterinare fabricate de el însuși;

b) furnizării cu amănuntul a produselor medicinale veterinare de către persoane împuternicite să efectueze astfel de livrări, în conformitate cu prevederile art. 70.

**Reprezentantul deținătorului autorizației de comercializare:** persoana oficială recunoscută ca reprezentant legal, desemnată de deținătorul autorizației de comercializare să-l reprezinte în relațiile comerciale interne și internaționale, în limita mandatului de reprezentare;

**Agenție:** Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)

**Studii de supraveghere după comercializare:** studiul farmaco-epidemiologic sau un experiment clinic efectuat în scopul identificării și investigării vreunui risc referitor la siguranța unui medicament veterinar autorizat.

#### Monitorizarea reziduurilor în UE

**Reziduurile** produselor medicinale veterinare, după definiția UE sunt substanțe farmacologic active (fie principii activi, fie produși de degradare) și metaboliții lor care rămân în produsele animaliere obținute de la animalele la care a fost administrat produsul în cauză. În documentele UE mai sunt definite: furajul medicamentat, produsul veterinar imunologic, produsul veterinar homeopatic, perioada de așteptare, reacția adversă, umană, cea neașteptată, folosirea extra-label, vânzarea en-gros de medicamente, etc. În Europa, terapia medicamentoasă rațională trebuie să țină cont de:

- formularea medicamentului,
- regimul dozelor,

- limita de siguranță (IT),
- contraindicațiile,
- reacțiile adverse,
- interacțiunile medicamentoase și
- de asocierile de bună natură care stau la îndemâna practicienilor.

Folosirea medicamentelor veterinare este strict controlată de către legislația UE și solicită în mod expres stabilirea **perioadei de retragere**.

Aceasta este timpul care trece între ultima doză administrată animalului și timpul la care nivelul reziduurilor din țesuturi (mușchi, ficat, rinichi, piele, țesut adipos) sau produse (lapte, ouă, miere) este mai mic sau egal cu valoarea MRL.

Una din activitățile EMA este stabilirea **MRL** (eng. *Maximum Residues Level* = *Nivelul Maxim al Reziduurilor*) care este limita maxima de reziduuri de medicamente în produsele animale destinate consumului uman (produse din lapte, carne, miere etc.)

Aceste limite trebuie să fie stabilite pentru toate substanțele farmacologic active prezente într-un produs medicinal înainte ca acesta să obțină autorizație de comercializare. Conținutul maxim de reziduuri rezultate în urma utilizării unui medicament de uz veterinar (exprimat în **mg/kg** sau în **µg/kg** produs proaspăt), care poate fi permis sau recunoscut legal pe sau în produsele de origine animală. Aceasta limita se bazează pe tipul și pe cantitatea de reziduuri, considerându-se ca nu prezintă niciun risc toxicologic pentru sănătatea umană. De asemenea, limita maximă ține seama de alte riscuri privind sănătatea publică. Responsabilitatea de a păstra reziduurile sub valorile MRL leagă producătorii de medicamente de medicii veterinari și de fermieri, prin promovarea, pe de-o parte și folosirea unor produse care să respecte în totalitate regulile GMP pentru medicamente.

Produsele și subprodusele animaliere nu se vor admite în consumul uman până când nu va trece această perioadă. Conform legislației UE, perioada de retragere trebuie inscripționată obligatoriu pe fișa de instrucțiuni a produselor veterinare, fermierii și medicii veterinari fiind obligați la înregistrarea acestor condiționări în evidențele lor pentru monitorizarea trecerii acestei perioade și pentru a asigura

consumatorul uman asupra siguranței alimentelor.

În octombrie 2001 Comisia Europeană a publicat propunerile proprii de amendare a legislației care reglementa regimul medicamentelor (Reglementarea nr. **2309/93/EC**<sup>5</sup> și Directivele **2001/82/EC** respectiv **2001/83/EC**) și a realizat noile reglementări ghid privind produsele de uz uman și cele de uz veterinar în respectul noilor reglementări legislative ale UE, Reglementarea (EC) Nr. **726/2004**, Directiva **2004/27/EC** și Directiva **2004/28/EC**, și anexele de la I la IV (cea care amendează vechea directivă UE 2001/82/EC: *Community code relating to veterinary medicinal products*), în *ideea armonizării legislației internaționale și al progresului științific și tehnic*. Determinările MRL sunt cerințe exprese ale legislației Europene și sunt incluse în Reglementarea Consiliului Nr. **2377/90**.

Sub această reglementare substanțele active trebuie să intre întruna din cele patru anexe:

**Anexa I:** MRL finale. Datele din dosare sunt considerate a fi suficiente și relevante pentru stabilirea valorilor reziduale maxim admise definitive,

**Anexa II:** calculul MRL nu este necesar. Datele din dosare demonstrează ca substanțele active nu prezintă risc pentru consumatorul uman și stabilirea MRL nu este necesară.

**Anexa III:** MRL provizorii. Aceasta este destinată medicamentelor la care valorile MRL pot fi stabilite dar care mai solicită unele clarificări care pot fi stabilite prin studii ulterioare.

**Anexa IV:** Medicamente riscante pentru consumatorul uman. Reziduurile de medicamente pun consumatorul uman la un risc pentru consumator 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 țările UE. Ghidurile de procedură au fost formulate de către CE în colaborare cu EMEA, reprezentanții țărilor membre din Uniune și a experților tehnici

interesați Aceștia în final au trasat un ghid general al procedurilor, al cerințelor și activităților în domeniu și au adăugat înțelegerile tehnice la care s-a ajuns în cadrul **International Conference on Harmonisation (ICH)** care a avut loc în 2001 la Bruxelles. Astfel a apărut ghidul de procedură **Volume nr. 9 al Rules Governing Medicinal Products in the European Union**. Implementarea noii legislații EU a fost inițiată din anul **2005**, primul stat care a introdus la nivel legislativ national Reglementarea **726/2004** a fost Marea Britanie în 20 nov. 2005.

Terminologia specifică, normele de raportare și cerințele pentru protocoalele testelor analitice, preclinice și clinice pentru produsele de uz veterinar sunt publicate în Directiva UE 2004/28/EU a Parlamentului European.

Sistemul european de urmărire a reacțiilor adverse **EudraVigilance**, înființat de către EMEA încă din anul 2000 în cadrul **EudraNet**, care mai culege informații legate și despre regulile de bună practică de fabricație a medicamentelor GMP prin **EudraGMP**, despre studiile clinice asupra medicamentelor, **EudraCT**, despre studiile de farmacie, **EudraPharm**, dar și prezintă legislația din acest domeniu (prin **EudraLex**). În UE fermierii și veterinarii au posibilități excelente de a urmări și a înregistra perioadele de așteptare la medicamente. Reglementările și măsurile luate sunt menite să asigure stabilitatea lucrurilor. Ca o parte a acestui efort, Directoratul pentru Medicamentele Veterinare (VMD) operează două programe complementare de monitorizare a reziduurilor de medicamente veterinare în produsele de origine animală, pentru a se asigura că reziduurile respectă limitările MRL din UE.

De exemplu, în Anglia se derulează un program sub Directiva 96/23 EC. Această directivă a extins limitele de reziduuri testând programul pe păsările de carne și acvacultură (somon, păstrăv), ouă, animale sălbatice și miere și care au schimbat regimul anterior stabilit pentru carnea roșie prin solicitarea unui număr mai mare de probe preluate la abatoare. În fiecare an probele colectate randomic de la ferme și abatoare au fost analizate în laboratoare

<sup>5</sup> Reglementarea **2309/93** stabilea o procedură de autorizare centralizată pentru produsele medicamentoase de uz uman sau veterinar și a stat la baza înființării **EMEA** (European Medicines Agency = Agenția Europeană a Medicamentelor).

autorizate de referință (în Anglia **Laboratory of the Government Chemist**).

De exemplu, în 2003 s-au recoltat 30975 de probe din care s-au efectuat 35399 de analize. Rezultatele acestor analize au fost publicate trimestrial de către **Veterinary Medicines Directorate** și anual de către **Veterinary Residues Committee (VRC)**. Toate rezultatele sunt prezentate și de către **Food Standards Agency**. MRL se stabilește de către Comisia Europeană a Medicamentului după adoptarea opiniilor Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP), producătorii de medicamente solicitând efectuarea MRL prin depunerea la autoritate a două dosare:

**a. Dosarul de siguranță a produsului** conține toate studiile farmacologice și toxicologice care s-au efectuat în medicină pe animalele de laborator. Aceste studii examinează ce se petrece cu substanța în organism și stabilește cât de mult se poate administra din aceasta fără a induce nici un fel de reacție adversă. Dosarul de siguranță al medicamentelor mai conține valorile stabilite pentru:

**ADI**, (Admitted Daily Intake) rezultate înregistrate pe animalele de laborator;

**NOEL** (No-Observed-Effect Level) doza cu nici un fel de efect observabil la cel mai sensibil test utilizat. OMS recomandă ca odată ce s-a stabilit NOEL se poate atribui ADI un factor de siguranță între 100 și 1000, în funcție de tipul efectului determinat.

**b. Dosarul de reziduuri** conține toate datele referitoare la formarea, natura, comportamentul și dispariția reziduurilor după ce un medicament a fost administrat la un animal de fermă. Împreună, rezultatele acumulate despre reziduuri și comportamentul acestora la animalele de fermă alături de ADI preluate din dosarul de siguranță sunt utilizate pentru a calcula MRL prezumptiv (la un consum stabilit pentru om de **500 de grame de carne și 1,5 litri de lapte zilnic**).

Organismele din România au căutat ralierea la aceste deziderate prin:

- Adaptarea, cel mai adesea din mers, a legislației

- Preluarea ad literam a pasajelor legislative, însă fără dezvoltarea în același pas și a facilităților tehnice de evaluare a reziduurilor. Situația creată a antrenat, așa

cum era previzibil, dificultăți în rândul fabricanților de medicamente autohtoni care s-au văzut în fața unor solicitări de ordin tehnic, care nu pot fi surmontate în termen foarte scurt. Una dintre ele este și obligativitatea de a pune la dispoziția autorităților competente perioadele de așteptare la medicamentele a.u.v. Situația este perfect justificată și de dorit dar implementarea celor solicitate este nerealizabilă în următoarea perioadă.

Comisia Europeană a Medicamentului a lansat de altfel o consultare publică europeană la care a fost invitată și țara noastră, până la data de 17 martie 2006, în legătură cu aspecte de interes comun cum ar fi: obiectivele și regulile de procedură, măsurile de management al riscului, schimb de idei inițiat de către **Pharmacovigilance Working Party = Comitetul de lucru pentru farmacovigilență** (subdivizie EMEA). Ca urmare a acestui fapt, numeroase informații complete despre medicamentele a.u.v., provenite din țările membre au fost și incluse în listele actualizate EMEA. Din acest considerent, o soluțiile de rezolvare a impedimentelor legate de prezentarea reziduurilor medicamentoase pentru producătorii indigeni de medicamente a.u.v. ar fi:

**utilizarea substanțelor active de calitate** (care obligatoriu să întrunească condițiile de calitate stricte descrise în Farmacopeea Europeană și GMP) medicamentele să aibă în fișa lor tehnică prezentate perioadele de așteptare unanim recunoscute preluate din literatura de specialitate consacrată și/sau din tabelele cu perioadele de retragere pentru medicamentele a.u.v. În tabelele cu perioadele de așteptare, dacă un produs este indicat pentru uz la o specie, atunci perioada de așteptare este prezentată în **ore sau zile**.

În mod tradițional cuvântul **nil** este utilizat pentru a descrie **0 zile** perioadă de așteptare, adică nu este necesară o perioadă de așteptare. Dacă un medic veterinar va prescrie utilizarea unui produs la o specie pentru care nu este indicată perioadă de așteptare, atunci acesta trebuie să stabilească el însuși această perioadă. EMEA indică perioade de retragere considerate standard care sunt:

**28 zile** pentru carne de pasăre și mamifere, inclusiv tesut adipos și subproduse

**7 zile** pentru lapte

**7 zile** pentru ouă

**500°** (zile grad) pentru carnea de pește

Aceste informații din tabele sunt cele mai bune informații de la companiile consacrate despre produsele lor, posesorii autorizațiilor de comercializare având obligația de a da puncte de referință absolute, de încredere despre fiecare informație legată de produsele lor.

#### Considerații specifice despre lapte

În general laptele trebuie să fie exclus de la vânzare în condițiile UE dacă vacile sunt: într-o stare precară, în special dacă acestea sunt afectate mamar sau la tractul reproductiv și dacă producția per mulsoare este sub 2 litri. Acolo unde este posibil, se va indica perioada de așteptare și pentru laptele de oaie și capră. Acolo unde produsele intramamare sunt utilizate în afara fișei cu recomandări, de exemplu:

- perioada de tratament este îndelungată
- perioada dintre administrări este mai scurtă
- tratamentul a fost înlocuit cu alt produs
- administrarea simultană a altor antimicrobiene pe calea intramamară sau pe alte rute Atunci medicul veterinar va trebui să stabilească perioada de așteptare la nu mai puțin de perioada standard, de 7 zile pentru lapte și 28 zile pentru carne.

În **concluzie**, scopul oricărei legi UE pentru producerea și distribuirea produselor medicamentoase veterinare trebuie să fie garantarea siguranței sănătății populației, dar acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei și comerțului produselor în Comunitate. În măsura în care statele membre au deja anumite prevederi stabilite prin lege, reglementare sau acțiune administrativă care guvernează produsele medicamentoase veterinare, asemenea prevederi pot diferi în părțile esențiale.

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

#### Directive și reglementări Comunitare UE esențiale:

- **Directive 90/167/EEC** laying down the conditions governing the preparation, placing on the market and use of medicated feedingstuffs in the Community;

- **Directive 96/22/EEC** concerning the interdiction of the marketing and administration of some thyreostatic substances and of beta agonists in farm animals, repealing Directives 81/602/EEC, 88/846/EEC and 88/2999/EEC;
- **Directive 87/18/EEC** on the harmonization of the laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of GLP and the verification of their application for tests on chemical substances;
- **Directive 88/320/EEC** on the inspection and verification of Good Laboratory Practice (GLP);
- **Directive 78/25/EEC** on the approximation of the laws of the Member States relating to the colouring matters which can be added to medicinal products, as amended by the Directive 81/464/EEC;
- **Council Regulation 1768/92/EC** concerning the creation of a supplementary protection certificate for medicinal products
- **Directive 84/539/EEC** on the approximation of the laws of the Member States relating to electro-medical equipment used in human or veterinary medicine
- **Council Regulation 2309/93/EEC** laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing an European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA);
- **Directive 91/412/EEC** laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products;
- **Council Regulation 1085 /2003/EC** concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization falling within the scope of the Council Regulation 2309/93/EC
- **Council Regulation 1084/2003/EC** concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization by the competent authority of a Member State;
- **Commission Regulation 540/95/EC** laying down the arrangements for reporting suspected unexpected adverse reactions which are not serious whether arising in the Community or in a third country, to medicinal products for human and veterinary use authorized in accordance with the provisions of the Council Regulation 2309/93
- **Directive 2001/82/EC** on the Community code relating to veterinary medicinal products
- **Directive 2004/28/EC amending Directive 2001/82/EC** on the Community code relating to veterinary medicinal products
- **Regulation 2377/90** laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, with the subsequent amendments
- **Directive 1993/41/EEC repealing Directive 87/22/EEC** on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high-technology products, particularly those derived from biotechnology
- **Regulation 1831/2003/EC** on additives for use in animal nutrition