

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije



KOKCIDIOSTATICI I ZAKONSKA REGULATIVA

Jelena Anđelković
Veterinarski sektor



Kokcidioza - parazitsko oboljenje ptica i živine
prouzrokovano protozoama

Kokcidistatici - supstance koje uništavaju
protozoe prouzrokovaoče bolesti kod životinja ili
usporavaju njihovo delovanje

ATCvet klasifikacija: QP51- Antiparazitski
proizvodi, insekticidi i repelenti; antiprotozoici



Regulativa Republike Srbije



Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima („Sl. glasnik RS“ br. 30/2010 i 107/2012), član 14:

Lek je proizvod koji se stavlja u promet u određenoj jačini, farmaceutskom obliku i pakovanju a koji sadrži supstancu ili kombinaciju supstanci za koju se pokazalo da ima svojstvo da leči ili sprečava bolesti kod ljudi, odnosno životinja, kao i supstancu ili kombinaciju supstanci koja se može koristiti ili primenjivati na ljudima, odnosno životinjama, bilo sa namerom da se ponovo uspostavi, poboljša ili izmeni fiziološka funkcija putem farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog dejstva ili da se postavi medicinska dijagnoza



Zahtevi u pogledu dokumentacije za izdavanje dozvole za lek odnose se i na kokcidiostatike - promet u Republici Srbiji uslovljen je izdavanjem dozvole za lek od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije



Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet („Službeni glasnik RS“ br. 30/2012)

Dokumentacija za veterinarske lekove podnosi se u formi Evropskog dosijea:

- Deo 1 - Administrativna dokumentacija
- Deo 2 - Dokumentacija o kvalitetu (farmaceutsko-hemijsko-biološka dokumentacija)
- Deo 3 - Dokumentacija o bezbednosti i ispitivanju rezidua (farmakološko-toksikološka dokumentacija i dokumentacija o ispitivanju rezidua)
- Deo 4 - Dokumentacija o efikasnosti (pretklinička i klinička dokumentacija)



Administrativna dokumentacija

- Administrativni podaci
- Sažetak karakteristika leka, označavanje i uputstvo za lek
- Ekspertski izveštaji
- PSUR

Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) mesta proizvodnje leka koji nije stariji od tri godine – jedan od najvažnijih dokumenata koji se dostavlja.



Dokumentacija o kvalitetu

- Sastav leka
- Pakovanje
- Opis procesa proizvodnje
- Kontrola polaznih supstanci i pakovnog materijala
- Posebne mere u cilju sprečavanja prenošenja transmisivnih spongiformnih encefalopatija (TSE)
- Kontrola međuproizvoda
- Kontrola gotovog proizvoda sa specifikacijom, validacijom analitičkih metoda i analizama proizvodnih serija
- Stabilnost
- Procena rizika po životnu sredinu za lekove koji sadrže GMO



Dokumentacija o bezbednosti

- Farmakodinamika i farmakokinetika
- Toksičnost nakon primene jedne i ponovljenih doza
- Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja
- Reproduktivna toksičnost, teratogenost, mutagenost i kancerogenost
- Posebna ispitivanja (imunotoksičnost, ispitivanja endokrinih funkcija, ispitivanja funkcionalnosti jetre i bubrega, uticaj na enzime, neurotoksičnost, ispitivanja preosetljivosti, iritacije kože i oka, lokalne podnošljivosti itd. prema potrebi) i opažanja na ljudima



Dokumentacija o bezbednosti

- Mikrobiološka ispitivanja (uticaj na crevnu floru ljudi i mikroorganizme koji se koriste u procesima prerade hrane)
- Ispitivanja metabolita, potencijalno opasnih nečistoća, drugih supstanci i formulacija
- Bezbednost po korisnika
- Procena rizika po životnu sredinu



Dokumentacija o reziduama

- Ispitivanja rezidua
- Farmakokinetika
- Eliminacija rezidua
- Maksimalno dozvoljene količine (MRL)
- Karenca
- Analitičke metode za utvrđivanje rezidua

Nivo MRL propisuje Ministar nadležan za poslove poljoprivrede, a na osnovu MRL propisanih od strane Evropske Unije

MRL vrednosti za kokcidiostatike i histomonolitike propisane Uredbom 124/2009/EC, dopunjenom Uredbom 610/2012



Dokumentacija o efikasnosti

- Preklinička dokumentacija:
 - Klinička farmakologija
 - Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja
 - Rezistencija

- Klinička dokumentacija



Obeležavanje leka

- Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet („Službeni glasnik RS“ br. 30/2012) – Sažetak karakteristika leka
- Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek („Službeni glasnik RS“ br. 41/2011)



Obeležavanje leka

- Podaci koji se obavezno moraju naći na spoljnjem pakovanju leka u Republici Srbiji su brojniji od podataka na pakovanju dodataka hrani za životinje u EU
- Navodi se: INN, kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik, pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom, način primene, upozorenje da se mora čuvati van domašaja dece, način čuvanja, posebne predostrožnosti kod odlaganja i uništavanja lekova, način izdavanja, načinu korišćenja leka čiji je režim izdavanja bez recepta, ATCvet kod, karenca, natpis „Pre primene leka pročitati uputstvo za lek“ i druga posebna upozorenja.



Pravilnik o kvalitetu hrane za životinje ("Sl. glasnik RS", br. 4/2010, 113/2012 i 27/2014)

- Navodi popis kokcidiostatika koji se mogu dodavati u smeše
- Popis kokcidiostatika preuzet iz Registra dodataka hrani formiranog na osnovu Uredbe 1831/2003 EC
- Definiše i spisak kokcidiostatika koji se mogu naći kao kontaminanti u hrani za životinje, sa najvećim dozvoljenim količinama kokcidiostatika prema vrsti i kategoriji životinja, izraženim u mg/kg (ppm), kada je udeo vlage u hrani za životinje preračunat na 12%



Regulativa u Evropskoj Uniji



- Kokcidiostatici su jedna od pet različitih kategorija dodataka hrani za životinje
- Promet u EU uslovljen je izdavanjem dozvole za promet na period od deset godina od strane Evropske Komisije
- Dozvola se izdaje na osnovu procene dokumentacije i izdatog pozitivnog zaključka nadležne institucije Evropske agencije za bezbednost hrane (European Food Safety Authority - EFSA)
- Dodaci hrani za životinje upisuju se u registar



Uredba 1831/2003 EC

- Propisuje uslove za izdavanje dozvole za dodatak hrani za životinje
- Dodaci hrani za životinje ne smeju negativno uticati na zdravlje ljudi i životinja, a takođe ni na životnu sredinu
- Obeležavanje proizvoda ne sme dovesti korisnika u zabludu
- Proizvod ne sme štetiti korisniku i životinjama kod kojih se primenjuje



Uredba 1831/2003 EC

- Dokumentacija koja se prilaže uz zahtev za izdavanje dozvole za dodatak hrani za životinje predaje se u formi tehničkog dosijea
- Procena dodatka hrani na osnovu najnovijih naučnih saznanja i verifikacija usaglašenosti ovih dodataka hrani sa zahtevima propisanim u važećoj regulativi
- Obim i sadržaj ispitivanja koja predlagač treba da priloži zavise od prirode supstance, ciljnih vrsta i uslova primene



Uredba 429/2008 EC

Definisani su uslovi koji se odnose na:

- administrativnu dokumentaciju
- identifikaciju
- karakterizaciju
- primenu u okviru hrane za životinje
- metode ispitivanja
- bezbednost i efikasnost



Uredba 429/2008 EC - kvalitet

- Identifikacija i karakterizacija proizvoda
- Opis procesa proizvodnje
- Fizičko-hemijske i tehnološke karakteristike
- Stabilnost:
 - Rok upotrebe mora biti potkrepljen podacima dobijenim čuvanjem u najmanje dva modela uslova
 - Podaci o stabilnosti kokcidiostatika nakon umešavanja u premiks ili hranu za životinje
- Metode ispitivanja u skladu sa GLP i ISO



Uredba 429/2008 EC – bezbednost i rezidue

- Zasnovano na ispitivanjima na ciljnim i laboratorijskim vrstama
- Potrebno je pokazati da je primena aditiva bezbedna po ciljne vrste životinja u najvišoj predloženoj dozi, kao i u višestruko višim dozama da bi se utvrdila granica bezbednosti primene proizvoda
- Proizvod mora biti bezbedan po potrošače koji u ishrani koriste proizvode dobijene od životinja koje su putem hrane ili vode za piće unele aditiv



Uredba 429/2008 EC – bezbednost i rezidue

- Maksimalan nivo rezidua (MRL) i karenca zasnovani su na prihvatljivom dnevnom unosu (ADI) ili gornjoj granici podnošljivog unosa (UL)
- Maksimalan nivo rezidua propisan je Uredbom komisije 124/2009, dopunjenom Uredbom 610/2012
- Zahtevi za ispitivanje rezidua su u skladu sa odgovarajućim propisima za veterinarske lekove (Volume 8 Propisa kojima se uređuju lekovi u EU)



Uredba 429/2008 EC – bezbednost i rezidue

- Navode se podaci o bezbednosti kod osoba koje su izložene dodatku hrani putem kože, sluzokože, oka ili respiratornog sistema dok rukuju proizvodom, umešavaju ga u hranu ili vodu, ili daju takvu hranu ili vodu životinjama
- Dokumentacija sadrži podatke o rezistenciji na kokcidiostatike, proceni rizika u odnosu na selekciju i prenos rezistencije na antimikrobne lekove, kao i o porastu otpornosti i prenošenju enteropatogena
- Obrađuje se uticaj dodatka hrani, njegovih metabolita i proizvoda dobijenih dodavanjem ovog aditiva na životnu sredinu - direktno i putem ekskreta



Uredba 429/2008 EC – efikasnost

- Rezultati ispitivanja treba da pokažu efikasnost aditiva tokom propisane primene
- Potrebno je prikazati rezultate *in vitro* ispitivanja, ispitivanja nakon veštački izazvane infekcije i terenskih ispitivanja
- Efikasnost mora biti pokazana u najmanje tri dugoročna ispitivanja efikasnosti na terenu



Uredba 429/2008 EC – efikasnost

- Uredba daje detaljne smernice u pogledu najmanjeg broja jedinki za svaku ciljnu vrstu i kategoriju životinja u ispitivanju potrebnog da bi se pokazala efikasnost određenog kokcidiostatika odnosno histomonostatika
- Propisani su uslovi pod kojima se može prihvatiti ekstrapolacija podataka na manje zastupljene vrste životinja, kada se primenjuje kod više životinjskih vrsta
- U slučaju da se proizvod primenjuje samo kod manje zastupljene vrste životinja, potrebno je dostaviti potpun tehnički dosije



Uredba 429/2008 EC – post-marketinško praćenje

- Predlagač daje predlog post-marketinškog praćenja odloženih ili nepredviđenih efekata na zdravlje ljudi i životinja ili na okruženje, a koji su rezultat primene dodatka hrani za životinje
- Obavezno za dodatke hrani za životinje koje se sastoje, sadrže ili su proizvedeni od genetski modifikovanih organizama (GMO)
- Za kokcidiostatike i histomonostatike neophodno je praćenje rezistencije *Eimeria* spp. i *Histomonas meleagridis* na terenu



Zaključak

- Regulatorni zahtevi R. Srbije i EU različiti – sadržaj dosijea suštinski sličan
- Regulativa R. Srbije propisuje dodatnu administrativnu dokumentaciju i dokumentaciju o kvalitetu
- Očekuje se harmonizacija našeg zakonodavstva sa EU propisima – izmene i dopune Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima



Hvala na pažnji!



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Beograd, Vojvode Stepe 458

www.alims.gov.rs

hygia@alims.gov.rs