

Pokyny pro definici potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí v rámci čl. 33 odst. 1 a 2 směrnice 2001/82/ES – Březen 2006

(2006/C 132/08)

1. Úvod

Účelem těchto pokynů, které vycházejí z čl. 33 odst. 2 směrnice 2001/82/ES ve znění pozdějších předpisů⁽¹⁾, je podrobněji stanovit, v kterých výjimečných případech členský stát zapojený do postupu vzájemného uznávání podle čl. 32 odst. 2 nebo do decentralizovaného postupu podle čl. 32 odst. 3 může na základě potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí odmítnout uznat registraci nebo kladné hodnocení.

Jestliže alespoň jeden z členských států⁽²⁾, kterých se žádost týká, nemůže v případě žádosti o vzájemné uznání registrace udělené jiným členským státem schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci z důvodů potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí, jak je stanoveno v čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, předá podrobné odůvodnění svého postoje referenčnímu členskému státu, ostatním dotčeným členským státům a žadateli.

Vzhledem k tomu, že základem pro postup registrace ve všech členských státech jsou stejné farmaceutické právní předpisy a že všechny členské státy mají stejné právní standardy jakosti, bezpečnosti a účinnosti, měla by být registrace udělená v jednom členském státě obecně uznána i ostatními členskými státy.

V rámci **postupu vzájemného uznávání** podle čl. 32 odst. 2 směrnice 2001/82/ES zhodnotí referenční členský stát údaje v dokumentaci a vydá vnitrostátní registraci za předpokladu, že je poměr rizika a prospěšnosti považován za příznivý, že je dostatečně zaručena jakost, bezpečnost a účinnost přípravku a že neexistují žádné jiné ani další důvody pro zamítnutí registrace podle článku 30 směrnice 2001/82/ES. Pro účely postupu vzájemného uznávání musí referenční členský stát předložit zprávu o hodnocení, která je dostatečně podrobná, aby z ní dotčený členský stát vyrozuměl, proč je poměr rizika a prospěšnosti považován za příznivý, a přiložit k ní schválený souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci.

V rámci **decentralizovaného postupu** podle čl. 32 odst. 3 směrnice 2001/82/ES se nepočítá s předchozím vnitrostátním postupem a v okamžiku podání žádosti není k dispozici žádná existující registrace. Po obdržení platné žádosti je povinností referenčního členského státu připravit do 120 dnů návrh zprávy o hodnocení spolu s návrhem souhrnu údajů o přípravku a návrhy příbalové informace a označení na obalech.

V čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES je popsán postup, který se použije v případě, že dotčený členský stát nemůže schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci, které vypracoval referenční členský stát. V čl. 33 odst. 1 se odkazuje na čl. 32 odst. 4, který zase odkazuje na čl. 32 odst. 2 a 3. Tyto články se týkají postupu vzájemného uznávání i decentralizovaného postupu. Proto jsou důvody pro zamítnutí stejné bez ohledu na to, zda dotčený členský stát posuzuje zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, příbalovou informaci a označení na obalech od referenčního členského státu v rámci postupu vzájemného uznávání, nebo zda posuzuje návrh zprávy o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku a návrhy označení na obalech a příbalové informace v rámci decentralizovaného postupu.

Účelem těchto pokynů je vymezit, v kterých výjimečných případech může dotčený členský stát na základě potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí odmítnout uznat registraci v rámci postupu vzájemného uznávání, nebo návrh zprávy o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku a návrhy označení na obalech a příbalové informace od referenčního členského státu v rámci decentralizovaného postupu. Měla by se tak rovněž snížit škála a počet námitek vznesených členskými státy, které byly považovány za jednu z hlavních překážek atraktivnosti a účinného fungování postupu vzájemného uznávání ve veterinární oblasti.

⁽¹⁾ Změněna směrnicí 2004/28/ES (Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 58).

⁽²⁾ Členskými státy se zde rozumí všechny země Evropského hospodářského prostoru.

Vznášeli-li dotčený členský stát námitky na základě potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí, musí předložit podrobné a podložené zdůvodnění při zohlednění níže uvedených definic.

V této souvislosti je zapotřebí vzít v úvahu, že členský stát hraje jinou úlohu v případě, kdy má schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci k veterinárnímu léčivému přípravku, které mu předložil referenční členský stát, a jinou v případě, kdy pouze on má vydat vnitrostátní registraci veterinárního léčivého přípravku, který doposud nebyl předmětem žádosti o registraci v jiném členském státě Společenství, nebo kdy je sám referenčním členským státem.

V posledně jmenovaném případě je členský stát plně příslušný ke stanovení obsahu registrace veterinárního léčivého přípravku podle směrnice 2001/82/ES. Naproti tomu v prvním případě by měly být registrace/hodnocení provedené referenčním členským státem běžně uznány, takže úlohou dotčených členských států není rozhodovat, zda je možné registraci/hodnocení dále zlepšit, ale jasně a odůvodněně stanovit, proč navrhované rozhodnutí o registraci/hodnocení představuje potenciální závažné riziko pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí.

2. Definice potenciálního závažného rizika

„Riziko“ se obecně definuje jako součin rozsahu nebezpečí a pravděpodobnosti, že toto nebezpečí nastane. Termín „rizika“ spojeného s použitím veterinárního léčivého přípravku je dále v čl. 1 bodě 19 směrnice 2001/82/ES definován jako „jakékoliv riziko pro zdraví zvířat nebo lidské zdraví související s jakostí, bezpečností nebo účinností veterinárních léčivých přípravků, jakož i jakékoliv riziko nežádoucích vlivů na životní prostředí“. Tato definice je doplněna čl. 1 bodem 20 uvedené směrnice, v němž je poměr rizika a prospěšnosti definován jako hodnocení kladných léčebných účinků veterinárního léčivého přípravku ve vztahu k rizikům definovaným v čl. 1 bodě 19.

Směrnice 2001/82/ES neobsahuje definici „potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí“, ale zmocňuje Komisi, aby tuto definici stanovila. Použije se tedy tato definice:

„Potenciálním závažným rizikem pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí“ je situace, kdy existuje významná pravděpodobnost, že závažné nebezpečí vyplývající z použití veterinárního léčivého přípravku ovlivní lidské zdraví či zdraví zvířat nebo životní prostředí, přičemž není možné mu předejít, zvrátit jej nebo mu zabránit.

„Závažný“ v této souvislosti znamená nebezpečí, které by mohlo mít za následek smrt, mohlo by ohrožovat život, vést k významnému poškození zdraví či invaliditě, mohlo by se projevit vrozenou anomálií či vrozenou vadou u potomků nebo by mohlo mít za následek hospitalizaci či trvalé nebo prodloužené příznaky u exponovaných osob nebo zvířat, nebo které by mohlo tyto účinky reálně způsobit při vstupu přípravku do životního prostředí.

Hodnocení „potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí“ nelze provádět izolovaně, nýbrž se při něm musí zohlednit kladné léčebné účinky daného veterinárního léčivého přípravku. Termín „potenciální závažné riziko pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí“, jak je použit v čl. 33 odst. 2 směrnice 2001/82/ES, je proto třeba interpretovat tak, že se týká celkového hodnocení rizika a prospěšnosti veterinárního léčivého přípravku při zohlednění povahy identifikovaného rizika nebo rizik pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí a potenciální prospěšnosti u navrhované indikace nebo indikací pro cílový druh nebo druhy.

Ke zdůvodnění potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí nestačí pouze odkázat na jednu ze situací uvedených v následujících oddílech. V každém jednotlivém případě je nezbytné na základě podrobného a vědeckého zdůvodnění prokázat, že hrozí potenciální závažné riziko podle obecné definice.

2.1 Potenciální závažné riziko pro lidské zdraví

2.1.1 Potenciální závažné riziko pro spotřebitele

Při konzumaci potravin živočišného původu by neměl být spotřebitel živočišných produktů vystavován riziku, které je nepřijatelné a lze mu zabránit. K zajištění bezpečnosti spotřebitelů musí být provedeno hodnocení bezpečnosti reziduí všech farmakologicky účinných látek obsažených ve veterinárních léčivých přípravcích pro zvířata, která jsou určena k produkci potravin, podle nařízení Rady (EHS) č. 2377/90. Toto hodnocení vychází ze stanovení přijatelné denní dávky ⁽¹⁾ (ADI), na níž se následně zakládají maximální limity reziduí ⁽²⁾ (MRL).

Potenciální závažné riziko pro spotřebitele je dáno pouze tehdy, pokud ochranná lhůta ⁽³⁾, stanovená na základě výsledků studií snižování obsahu (deplece) reziduí veterinárních léčivých prostředků, neposkytuje dostatečný stupeň ujištění, že koncentrace reziduí v potravinách získaných z léčených zvířat (maso, mléko, vejce a med) nepřesahují povolené koncentrace, což by vedlo k možnému překročení maximálních limitů reziduí.

2.1.2 Potenciální závažné riziko pro uživatele

Potenciální zásadní nebezpečí pro lidské zdraví (neprofesionální a profesionální uživatel) musí být považováno za závažné a pravděpodobnost, že v praxi při zohlednění opatření k řízení rizik nastane, musí být minimální. Zásadní účinky (nebezpečí) lze tolerovat pouze tehdy, pokud prostředky a metody podání i podmínky použití popsané v souhrnu údajů o přípravku vztahujícímu se k veterinárnímu léčivému přípravku snižují riziko pro lidské zdraví na přijatelnou úroveň ve vztahu k očekávanému blahodárnému účinku na zvíře.

Potenciální závažné riziko pro uživatele je dáno pouze tehdy, pokud rozsah, na který lze expozici uživatele snížit bezpečnostním opatřením – samotným nebo v kombinaci s dalšími ochrannými metodami –, není dostatečný ke snížení rizika na přijatelnou úroveň ⁽⁴⁾.

2.2 Potenciální závažné riziko pro zdraví zvířat

Lze předpokládat, že potenciální závažné riziko pro zdraví zvířat ve vztahu k určitému veterinárnímu léčivému přípravku existuje především za těchto okolností:

- **Účinnost:** údaje předložené k doložení léčebné účinnosti u navrhované indikace nebo indikací, cílového druhu nebo druhů a u navrhovaných schémat dávkování (definovaných navrhovaným označením na obalech) neposkytují solidní vědecké zdůvodnění pro udávanou účinnost, nebo chybí dostatečný důkaz o prokázání bioekvivalence generik s referenčním veterinárním léčivým přípravkem.
- **Bezpečnost:** hodnocení preklinické farmakologie vztahující se k toxicitě/bezpečnosti, údajů o klinické bezpečnosti a údajů získaných po uvedení na trh neposkytuje dostatečnou oporu pro závěr, že všechny potenciální otázky bezpečnosti pro cílový druh byly vhodně a dostatečně zohledněny v navrhovaném označení na obalech, nebo absolutní úroveň rizika léčivého přípravku je v souvislosti s jeho navrhovaným použitím považována za nepřijatelnou.
- **Jakost:** navrhované metody pro kontrolu výroby a jakosti nemohou zaručit, že se nevyskytne zásadní vada jakosti přípravku.

⁽¹⁾ **Přijatelná denní dávka (ADI):** odhadované reziduum, vyjádřené v mikrogramech nebo miligramech na kilogram tělesné hmotnosti, které může být požit denně po celý život bez jakéhokoli citelného zdravotního rizika (Volume 8: Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, <http://pharmacos.eudra.org>).

⁽²⁾ **Maximální limity reziduí (MRL):** maximální koncentrace rezidua, která vzniká v důsledku používání veterinárního léčivého přípravku (vyjádřené v mg/kg nebo µg/kg čerstvé tkáně) a kterou může Společenství uznat v potravinách nebo na potravinách za legálně povolenou nebo přijatelnou, jak se stanoví v nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽³⁾ **Ochranná lhůta** (definovaná v čl. 1 bodu 9 směrnice 2001/82/ES ve znění pozdějších předpisů): období, které musí s ohledem na ochranu veřejného zdraví uplynout mezi posledním podáním veterinárního léčivého přípravku zvířatům za běžných podmínek použití a v souladu s uvedenou směrnicí a získáním potravin od těchto zvířat a které zajišťuje, že tyto potraviny neobsahují rezidua v množstvích přesahujících maximální limity reziduí pro účinné látky stanovené podle nařízení (EHS) č. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽⁴⁾ CVMP Guideline on User Safety for Pharmaceutical Veterinary Medicinal Products (EMEA/CVMP/543/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>).

- **Celkový poměr rizika a prospěšnosti:** poměr rizika a prospěšnosti přípravku není s ohledem na povahu identifikovaného rizika nebo rizik a potenciální prospěšnost u navrhované indikace nebo indikací a cílového druhu nebo druhů považován za příznivý.
- **Informace o přípravku:** potenciální závažné riziko je dáno, jestliže nejsou informace pro profesionálního a neprofesionálního uživatele dostatečné k tomu, aby zabezpečily vhodné a bezpečné použití přípravku u zvířete.

2.3 Potenciální závažné riziko pro životní prostředí

Žadatelé musejí předložit úplnou zprávu zakončenou hodnocením vlivu na životní prostředí (EIA), které vychází z údajů o přípravku, z možné expozice životního prostředí tomuto přípravku, z osudu a účinků přípravku v životním prostředí a z vhodných strategií k řízení rizik. Ve zprávě by měl být zohledněn způsob použití, podávání přípravku, vylučování účinné látky a hlavních účinných metabolitů, jakož i odstraňování přípravku.

V návaznosti na hodnocení rizika podle mezinárodně přijatých pokynů⁽¹⁾ je potenciální závažné riziko pro životní prostředí dáno, pokud:

- je v členských státech s ohledem na různé podmínky životního prostředí (např. klima, geohydrologie) identifikováno zásadní riziko pro jednu nebo více složek životního prostředí (např. ovzduší, voda, půda)
- a pokud jej (je) nelze zmírnit žádnou strategií k řízení rizik, která by zajistila, aby nebylo s používáním a odstraňováním tohoto přípravku spojeno žádné nepřijatelné riziko.

Obecně platí, že jakákoli zásadní námitka musí být vědecky opodstatněna, přičemž se zohlední povaha a míra veškerých nebezpečí, rozsah příslušných rizik, prospěšnost spojená s používáním daných veterinárních léčivých přípravků, jakož i proveditelnost a praktičnost realizace případných opatření, která zmírňují rizika. Členský stát, který má v úmyslu žádost o registraci veterinárního léčivého přípravku zamítnout, by měl být připraven doložit své důvody v rámci postupu v koordinační skupině, a pokud tento postup selže, pak v rámci rozhodčího řízení (arbitráže). To by se vztahovalo také na jakékoli existující znalosti o látce a specifických rizicích v dotčeném členském státě, které nejsou uvedeny v dokumentaci veterinárního léčivého přípravku nebo ve zprávě o hodnocení od referenčního členského státu a které nejsou obsaženy v souhrnu údajů o přípravku během postupu vzájemného uznávání či decentralizovaného postupu.

Členské státy přijaly společná pravidla a pokyny týkající se výroby, kontroly jakosti, hodnocení účinnosti veterinárních léčivých přípravků, hodnocení jejich bezpečnosti, jakož i zabezpečení jakosti a označení na obalech. Tyto vědecké pokyny obsahují návod k obecnému hodnocení žádosti. U konkrétního souboru údajů však nelze vyloučit odlišné interpretace. Je nutné uznat, že za těchto okolností nemusí nedostatečné dodržování těchto vědeckých pokynů automaticky vést k potenciálnímu závažnému riziku pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí, pokud nejsou splněny podmínky popsané v oddíle 2 těchto pokynů.

Námítka z důvodu potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí nelze odůvodňovat rozdíly vnitrostátních správních nebo vnitrostátních vědeckých požadavků či interních vnitrostátních politik, pokud nejsou splněny podmínky čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES.

Generální ředitelství pro podniky a průmysl zveřejní seznam příkladů souvisejících s uvedenými definicemi záležitostí, které by nebyly běžně považovány za důvody pro „potenciální závažné riziko pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí“. Tento seznam bude aktualizován na základě zkušeností s decentralizovaným postupem a postupem vzájemného uznávání.

⁽¹⁾ Pokyn Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP): Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO Containing and Immunological Products (EMEA/CVMP/055/96-FINAL). Guidelines on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – phase I and II (CVMP/VICH/592/98-FINAL; CVMP/VICH/790/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>).