

Retningslinje for definition af en potentiel alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed eller for miljøet i forbindelse med artikel 33, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/82/EF — Marts 2006

(2006/C 132/08)

1. INDLEDNING

Formålet med nærværende retningslinje er på grundlag af direktiv 2001/82/EF, artikel 33, stk. 2, med ændringer ⁽¹⁾ mere detaljeret at fastlægge, i hvilke særlige tilfælde en medlemsstat, som berøres af den procedure for gensidig anerkendelse, der er anført i artikel 32, stk. 2, eller den decentraliserede procedure, der er anført i artikel 32, stk. 3, kan nægte at godkende en markedsføringstilladelse eller en positiv evaluering under henvisning til en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet.

I tilfælde af at mindst én af de medlemsstater ⁽²⁾, som berøres af ansøgningen, ikke kan godkende evalueringsrapporten, produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen på grund af en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, jf. artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, når der anmodes om en gensidig anerkendelse af en markedsføringstilladelse, som udstedes af en anden medlemsstat, skal medlemsstaten sende en detaljeret begrundelse herfor til henholdsvis referencemedlemsstaten, de øvrige berørte medlemsstater og ansøgeren.

Eftersom det er den samme lægemiddellovgivning, der udgør grundlaget for udstedelse af tilladelser i alle medlemsstater, og eftersom alle medlemsstater har de samme ved lov fastsatte standarder for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning, bør en markedsføringstilladelse, som er givet af en medlemsstat, generelt kunne anerkendes af andre medlemsstater.

I **proceduren for gensidig anerkendelse**, jf. artikel 32, stk. 2, i direktiv 2001/82/EF, evaluerer referencemedlemsstaten oplysningerne i sagen og udsteder en national markedsføringstilladelse, forudsat at forholdet mellem fordele og risici ved produktet kan betragtes som gunstigt, og forudsat at produktets kvalitet, sikkerhed og virkning er tilstrækkeligt garanteret, og at der ikke foreligger andre eller yderligere grunde til at nægte at udstede en markedsføringstilladelse i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/82/EF. I proceduren for gensidig anerkendelse skal referencemedlemsstaten fremlægge en evalueringsrapport, der er så detaljeret udarbejdet, at det over for den berørte medlemsstat fremgår, hvorfor forholdet mellem fordele og risici kan betragtes som gunstigt, og endvidere vedlægges godkendt produktresumé, etikettering og indlægsseddel.

I **den decentraliserede procedure**, jf. artikel 32, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF, er der ikke fastlagt en forudgående national procedure, og på dette tidspunkt er der ikke udstedt en markedsføringstilladelse. Efter at have modtaget en gyldig anmodning herom er det referencemedlemsstatens pligt inden 120 dage at udarbejde et udkast til en evalueringsrapport samt udkast til produktresumé, indlægsseddel og etikettering.

I artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF beskrives den procedure, der skal følges, hvis en berørt medlemsstat ikke kan godkende den evalueringsrapport, det produktresumé, den etikettering og den indlægsseddel, som er udarbejdet af referencemedlemsstaten. I artikel 33, stk. 1, henvises der til artikel 32, stk. 4, hvor der igen henvises til artikel 32, stk. 2 og 3. Disse artikler vedrører både proceduren for gensidig anerkendelse og den decentraliserede procedure. Dette indebærer, at uanset om den berørte medlemsstat vurderer en evalueringsrapport, et produktresumé, en etikettering eller en indlægsseddel fra referencemedlemsstaten i en procedure for gensidig anerkendelse eller et udkast til en evalueringsrapport, produktresumé, etikettering og indlægsseddel fra referencemedlemsstaten i en decentraliseret procedure, er begrundelserne for et afslag de samme.

Formålet med nærværende retningslinje er at definere, i hvilke særlige tilfælde en berørt medlemsstat på grundlag af en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet kan nægte at godkende en markedsføringstilladelse i en procedure for gensidig anerkendelse eller udkast til evalueringsrapport, produktresumé, etikettering og indlægsseddel fra referencemedlemsstaten i en decentraliseret procedure. En følge heraf vil også være, at medlemsstaternes indvendinger bliver færre og mere ensartede; indtil nu har de mange indvendinger været set som en af de vigtigste hindringer for at gøre proceduren for gensidig anerkendelse af veterinærlægemidler attraktiv og effektiv.

⁽¹⁾ Ændret ved direktiv 2004/28/EF, EUT L 136 af 30.4.2004, s. 58.

⁽²⁾ I denne sammenhæng forstås ved medlemsstater alle landene i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde.

Herudover skal en berørt medlemsstat, som fremsætter alvorlige indvendinger på grundlag af en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, fremlægge en detaljeret, begrundet redegørelse, hvor der tages hensyn til nedenstående definitioner.

I den forbindelse skal man være opmærksom på, at en medlemsstat spiller en anden rolle, når den anmodes om at godkende en evalueringsrapport, et projektresumé, en etikettering og en indlægsseddel for et veterinærlægemiddel, som fremlægges af referencemedlemsstaten, end når den alene udsteder en national markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel, som endnu ikke har været genstand for en ansøgning om tilladelse i en anden EU-medlemsstat, eller når medlemsstaten selv er referencemedlemsstat.

I sidstnævnte tilfælde er medlemsstaten fuldt ud bemyndiget til at fastsætte indholdet i markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet i overensstemmelse med direktiv 2001/82/EF. I det første tilfælde derimod bør referencemedlemsstatens tilladelse/ evaluering normalt godkendes, da den berørte medlemsstat ikke skal afgøre, om tilladelsen/ evalueringen kan forbedres eller ej, men medlemsstaten kan derimod klart og med velunderbyggede argumenter fastslå, hvorfor den foreslåede beslutning om en tilladelse/ evaluering udgør en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet.

2. DEFINITION AF POTENTIEL ALVORLIG RISIKO

En »**risiko**« defineres normalt som resultatet af en fares omfang og sandsynligheden for, at denne fare indtræder. Udtrykket »risiko« i forbindelse med anvendelsen af et veterinærlægemiddel defineres endvidere i artikel 1, punkt 19) i direktiv 2001/82/EF som »enhver risiko forbundet med veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning for dyrs eller menneskers sundhed« og »enhver risiko for uønskede virkninger på miljøet«. Denne definition suppleres med definitionen i artikel 1, punkt 20) i direktivet af forholdet mellem fordele og risici som en vurdering af veterinærlægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til risiciene som defineret i artikel 1, punkt 19).

Der er i direktiv 2001/82/EF ikke fastlagt en definition af »en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet«, men Kommissionen bemyndiges til at gøre dette. Derfor skal følgende definition finde anvendelse:

En »**potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet**« defineres som en situation, hvor der er en meget høj sandsynlighed for, at en alvorlig risiko som følge af anvendelsen af et veterinærlægemiddel påvirker menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, og hvor risikoen ikke kan forebygges, hindres eller undgås.

»**Alvorlig**« betyder i denne sammenhæng en risiko, som kan være dødelig, livstruende, resultere i betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som kan medføre en medfødt anomali eller fødselsskade, medføre indlæggelse på hospital eller resultere i vedvarende eller langvarige symptomer hos eksponerede mennesker eller dyr, eller faktisk kan medføre disse virkninger, når lægemidlet kommer ud i miljøet.

Man kan ikke gennemføre en isoleret evaluering af »en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs helbred eller for miljøet« uden at tage hensyn til de positive terapeutiske virkninger af det pågældende veterinærlægemiddel. Derfor skal der ved udtrykket »potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet« som anvendt i artikel 33, punkt 2), i direktiv 2001/82/EF forstås en henvisning til den overordnede evaluering af forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet, samtidigt med at der tages hensyn til karakteren af de(n) udpegede risiko(risici) for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet og de potentielle fordele ved de(n) foreslåede indikation(er) for målarterne.

Som begrundelse for en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet er det ikke nok kun at henvise til en af de i de følgende afsnit omtalte situationer. Det er nødvendigt i hver enkelt sag på grundlag af en detaljeret og videnskabelig begrundelse at vise, at der foreligger en potentiel alvorlig risiko jf. den generelle definition.

2.1. Potentiel alvorlig risiko for menneskers sundhed

2.1.1. Potentiel alvorlig risiko for forbrugeren

Forbrugeren af animalske produkter bør ved forbrug af animalske fødevarer ikke udsættes for en risiko, som er unødvendig, og som kan undgås. For at sikre forbrugernes sikkerhed skal der gennemføres en evaluering af sikkerheden ved rester af alle farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidler til dyr bestemt til fødevarereproduktion i overensstemmelse med Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90. Denne evaluering sker på grundlag af en fastsættelse af en acceptabel daglig indtagelse (ADI) ⁽¹⁾, som igen udgør grundlaget for maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) ⁽²⁾.

Der er kun tale om en potentiel alvorlig risiko for forbrugere, hvis tilbageholdelsestiden ⁽³⁾, der fastlægges på grundlag af resultaterne af egnede undersøgelser af nedbrydningen af restkoncentrationer fra et veterinærlægemiddel, ikke giver en tilstrækkelig grad af sikkerhed for, at restkoncentrationer i levnedsmidler fra behandlede dyr (kød, mælk, æg og honning) ikke ligger over de tilladte koncentrationensværdier og kan medføre en eventuel overskridelse af maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer.

2.1.2. Potentiel alvorlig risiko for brugeren

En potentielt større risiko for menneskers sundhed (ikke-professionelle og professionelle brugere) skal anses for alvorlig, og sandsynligheden for, at den indtræder i praksis, efter at der er gennemført foranstaltninger til begrænsning af risici, skal være minimal. Virkninger af større omfang (risici) kan kun tolereres, hvis indgivelsesanordninger og –metoder samt den forskriftsmæssige brug, som er beskrevet i produktresuméet for veterinærlægemidlet, nedsætter risikoen for menneskers sundhed til et acceptabelt niveau i forhold til den forventede positive virkning for dyr.

Der er kun tale om en potentiel alvorlig risiko for brugeren, hvis omfanget af eksponering for brugeren ikke kan nedsættes tilstrækkeligt ved en forebyggende foranstaltning, alene eller i sammenhæng med andre beskyttende metoder, så risikoen mindskes til et acceptabelt niveau ⁽⁴⁾.

2.2. Potentiel alvorlig risiko for dyrs sundhed

Der kan især være tale om en potentiel alvorlig risiko for dyrs sundhed i forbindelse med et specifikt veterinærlægemiddel under følgende omstændigheder:

- **Virkning:** de oplysninger, der er fremlagt til påvisning af den terapeutiske virkning for de(n) foreslåede indikation(er), målart(er), og den anbefalede dosering (som angivet på den foreslåede etikettering), giver ikke et tilstrækkeligt videnskabeligt grundlag for den hævdede virkning, eller hvis der mangler tilstrækkelig dokumentation for generiske veterinærlægemidlers bioækvivalens med referencelægemidlet
- **sikkerhed:** evalueringen af prækliniske undersøgelser af toksicitet/sikkerhedsfarmakologi, de kliniske sikkerhedsdata og dataene efter markedsføringen giver ikke tilstrækkelig dokumentation for konklusionen om, at alle potentielle sikkerhedsspørgsmål for målarterne er blevet behandlet rigtigt og i tilstrækkeligt omfang på den foreslåede etikettering, eller produktets absolutte risikoniveau anses for at være ikke-acceptabelt i forbindelse med forskriftsmæssig brug
- **kvalitet:** med de foreslåede metoder til produktions- og kvalitetskontrol kan der ikke gives garanti for, at der ikke vil forekomme større mangler med hensyn til produktets kvalitet

⁽¹⁾ **Acceptabel daglig indtagelse (ADI):** den skønnede restmængde, udtrykt i mikrogram eller milligram pr. kg i relation til kropsvægten, der kan indtages dagligt gennem et helt liv uden nogen nævneværdig sundhedsrisiko (Bind 8: fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) af veterinærlægemidler i animalske levnedsmidler, <http://pharmacos.eudra.org>).

⁽²⁾ **Maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL):** Den maksimale koncentration af restindholdet af veterinærmedicinske præparater (mg/kg eller mg/kg på grundlag af den ferske vares vægt), der kan accepteres af Fællesskabet som tilladt ifølge lovgivningen eller anerkendt som værende acceptabel i eller på levnedsmidler, som fastlagt i Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽³⁾ **Tilbageholdelsestid** (som defineret i artikel 1, punkt 9), i direktiv 2001/82/EF med ændringer): nødvendig periode, der ved normal forskriftsmæssig brug og i henhold til dette direktivs bestemmelser skal iagttages fra den sidste behandling af dyret med veterinærlægemidlet, til dette dyr må anvendes til fremstilling af fødevarer, for at beskytte folkesundheden ved at sikre, at sådanne fødevarer ikke indeholder restkoncentrationer, der overstiger maksimumgrænseværdierne for restkoncentrationer af aktive stoffer som fastsat i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽⁴⁾ Retningslinje fra Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP): User Safety for Pharmaceutical Veterinary Medicinal Products (brugers sikkerhed ved farmaceutiske veterinærlægemidler) (EMEA/CVMP/543/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>).

- **det overordnede forhold mellem risici og fordele:** forholdet mellem fordele og risici ved produktet anses ikke for at være gunstigt under hensyntagen til karakteren af de udpegede risici og den potentielle nytte ved de(n) foreslåede indikation(er) og målarter
- **produktinformation:** der er en potentiel alvorlig risiko, hvis informationer til professionelle og ikke professionelle brugere er så mangelfulde, at en hensigtsmæssig og sikker anvendelse af produktet på dyret ikke kan garanteres.

2.3. Potentiel alvorlig risiko for miljøet

Ansøgere anmodes om at fremlægge en fuldstændig rapport afsluttende med en evaluering af de miljømæssige virkninger på grundlag af egenskaberne ved lægemidlet, den eventuelle miljøeksponering som følge af produktet, produktets vej i miljøet og virkninger samt tilhørende egnede strategier for risikostyring. I rapporten bør der tages hensyn til anvendelsesmønstret, indgift af produktet, udskillelse af virksomme stoffer og større aktive metabolitter samt bortskaffelse af produktet.

I henhold til risikoevalueringen jf. internationalt aftalte retningslinjer ⁽¹⁾ foreligger der en potentiel alvorlig risiko for miljøet, hvis:

- der konstateres en større risiko for et eller flere miljøområder (f.eks. luft, vand, jord) under hensyntagen til forskellige miljøforhold (f.eks. klima, geohydrologi) i medlemsstaterne
- risikoen (risiciene) ikke kan mindskes med en strategi for risikostyring, der sikrer, at der ikke forekommer en uacceptabel risiko i forbindelse med anvendelsen eller bortskaffelsen af dette produkt.

Generelt skal enhver mere alvorlig indvending begrundes videnskabeligt under hensyntagen til alle risiciens karakter og omfang, omfanget af de involverede risici, fordelene i forbindelse med anvendelsen af veterinærlægemidlet og muligheden for en praktisk gennemførelse af enhver foranstaltning til mindskelse af risiciene. En medlemsstat, der ønsker at afvise en ansøgning om en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel, skal kunne dokumentere begrundelsen for afslaget over for koordinationsgruppen, og hvis denne procedure ikke giver et resultat, i en voldgiftsprocedure. Dette gælder også for ethvert eksisterende kendskab til produktet og de specifikke risici i den berørte medlemsstat, som ikke er omtalt i sagen om veterinærlægemidlet eller i referencemedlemsstatens evalueringsrapport, og som ikke er medtaget i produktresuméet i forbindelse med proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentraliserede procedure

Medlemsstaterne har accepteret fælles bestemmelser og retningslinjer for fremstilling, kvalitetskontrol, evaluering af veterinærlægemidlets sikkerhed, kvalitetssikring samt etikettering. Disse videnskabelige retningslinjer fungerer som en generel vejledning for evalueringen af en ansøgning. Men forskellige fortolkninger kan ikke udelukkes vedrørende en specifik række data. Man må erkende, at i disse tilfælde behøver manglende overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer ikke automatisk at føre til en alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed eller for miljøet, medmindre disse omstændigheder opfylder de betingelser, der er beskrevet i afsnit 2 i nærværende retningslinje.

Ingen indvending med udgangspunkt i en potentiel alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed eller for miljøet kan begrundes med forskelle i nationale administrative krav, nationale videnskabelige krav eller den nationale indenrigspolitik, medmindre betingelserne i direktiv 2001/82/EF, artikel 33, stk. 1, er opfyldt.

Generaldirektoratet for Erhvervs politik offentliggør en liste over eksempler vedrørende ovennævnte definitioner for spørgsmål, der normalt ikke ville blive anset for at være grund til »en potentiel alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed eller for miljøet«. Denne liste vil blive ajourført på grundlag af de indhøstede erfaringer med den decentraliserede procedure og proceduren for gensidig anerkendelse.

⁽¹⁾ Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP), retningslinje: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO Containing and Immunological Products (EMA/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>).