

Direktiivin 2001/82/33 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvan mahdollisen vakavan riskin määrittämiseksi — Maaliskuu 2006

(2006/C 132/08)

1. Johdanto

Näiden ohjeiden tarkoituksena on direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna ⁽¹⁾, 33 artiklan 2 kohdan perusteella esittää yksityiskohtaisesti, millaisissa poikkeustapauksissa kyseinen jäsenvaltio voi 32 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua keskinäisen tunnustamisen menettelyn tai 32 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua hajautettua menettelyn yhteydessä kieltäytyä tunnustamasta myyntilupaa tai antamasta myönteistä arviota ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvan mahdollisen vakavan riskin perusteella.

Jos vähintään yksi jäsenvaltioista ⁽²⁾, joita lupahakemus koskee, ei voi hyväksyä arviointilausuntoa, valmisteyhteenvedon, merkintöjä ja pakkausselostetta ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvan mahdollisen vakavan riskin vuoksi direktiivin 2001/83/EY 33 artiklan 1 kohdan mukaisesti silloin, kun sitä pyydetään tunnustamaan keskinäisesti toisen jäsenvaltion myöntämä myyntilupa, sen on annettava yksityiskohtainen ja perusteltu selvitys kannastaan viitejäsenvaltioille, muille asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle.

Koska lupamenettely perustuu kaikissa jäsenvaltioissa samaan lääkelainsäädäntöön ja koska kaikissa jäsenvaltioissa noudatetaan samoja laatu-, turvallisuus- ja tehoa koskevia oikeudellisia normeja, muiden jäsenvaltioiden olisi yleensä tunnustettava yhdessä jäsenvaltioissa annettu lupa.

Direktiivin 2001/82/EY 32 artiklan 2 kohdan mukaan **keskinäisen tunnustamisen menettelyssä** viitejäsenvaltio arvioi asiakirjojen tiedot ja antaa kansallisen myyntiluvan edellyttäen, että tuotteen riski-hyötysuhdetta pidetään positiivisena ja lääkkeen laatu, turvallisuus ja teho on varmistettu riittävällä tavalla, eikä muita lisäyksiä myyntiluvan epäämiseen direktiivin 2001/82/EY 30 artiklan mukaisesti ole. Viitejäsenvaltion on keskinäisen tunnustamisen menettelyä varten toimitettava riittävän yksityiskohtainen arviointilausunto, jossa asianomaiselle jäsenvaltioille selvitetään, miksi riski-hyötysuhdetta pidetään positiivisena, sekä hyväksytyt valmisteyhteenvedot, merkinnät ja pakkausseloste.

Hajautetussa menettelyssä direktiivin 2001/82/EY 32 artiklan 3 kohdan mukaan edeltävää kansallista menettelyä ei ole suunniteltu, eikä voimassa olevaa myyntilupaa kyseisellä hetkellä ole. Asianmukaisen hakemuksen vastaanottamisen jälkeen viitejäsenvaltion on valmisteltava 120 päivän kuluessa ehdotus arviointilausunnoksi sekä ehdotukset valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

Direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdassa esitetään menettely, jota on noudatettava, jos asianomainen jäsenvaltio ei voi hyväksyä arviointilausuntoa, valmisteyhteenvedon, merkintöjä ja pakkausselostetta sellaisina kuin viitejäsenvaltio on ne laatinut. Direktiivin 33 artiklan 1 kohdassa viitataan 32 artiklan 4 kohtaan, jossa puolestaan viitataan 32 artiklan 2 ja 3 kohtaan. Kyseiset artiklat koskevat sekä keskinäisen tunnustamisen menettelyä että hajautettua menettelyä. Epäämisen perusteet ovat vastaavasti samat riippumatta siitä, arvioiko asianomainen jäsenvaltio viitejäsenvaltiolta saadun arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, pakkausselosteen ja merkinnät keskinäisen tunnustamisen menettelyssä vai ehdotuksen arviointilausunnoksi sekä ehdotukset valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi hajautetussa menettelyssä.

Näiden ohjeiden **soveltamisalana** on määritellä, millaisissa poikkeustapauksissa asianomainen jäsenvaltio voi kieltäytyä tunnustamasta myyntilupaa keskinäisen tunnustamisen menettelyssä tai viitejäsenvaltiolta saatuja ehdotuksia arviointilausunnoksi, valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi hajautetussa menettelyssä ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvan mahdollisen vakavan riskin vuoksi. Tarkoituksena on myös rajoittaa jäsenvaltioiden tekemien erilaisten vastaväitteiden suurta määrää, jota pidetään eläinlääkintäalaa koskevan keskinäisen tunnustamisen menettelyn noudattamisen suurimpana esteenä menetelmän kiinnostavuuden ja tehokkaan toiminnan kannalta.

⁽¹⁾ Sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2004/28/EY, EUVL L 136, 30.4.2004, s. 58.

⁽²⁾ Tässä yhteydessä jäsenvaltioilla tarkoitetaan kaikkia Euroopan talousalueeseen kuuluvia maita.

Lisäksi asianomaisen jäsenvaltion on toimitettava yksityiskohtaiset perustelut, kun se esittää vastalauseita, jotka perustuvat ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvaan mahdolliseen vakavaan riskiin, jäljempänä olevat määritelmät huomioon ottaen.

Tässä yhteydessä olisi otettava huomioon, että jäsenvaltiolla on eri rooli silloin, kun sitä pyydetään hyväksymään viitejäsenvaltion sille toimittama eläinlääkkeen arviointilausunto, valmisteyhteenvedo, merkinnät ja pakkausseloste ja silloin, kun se ainoana jäsenvaltiona antaa kansallisen myyntiluvan eläinlääkkeelle, joka ei ole vielä muussa yhteisön jäsenvaltiossa myyntilupahakemuksen kohteena, tai kun se on itse viitejäsenvaltio.

Jälkimmäisessä tapauksessa jäsenvaltio on täysin toimivaltainen päättämään eläinlääkkeen myyntiluvan sisällöstä direktiivin 2001/82/EY mukaisesti. Sitä vastoin ensimmäisessä tapauksessa viitejäsenvaltion antama lupa ja/tai arviointi olisi normaalisti tunnustettava, jolloin asianomaisen jäsenvaltion tehtävänä ei ole päättää voisiko lupaa ja/tai arviointia parantaa, vaan esittää selvästi ja perustellusti miksi ehdotetun lupa- ja/tai arviointipäätöksen voidaan katsoa sisältävän ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvan mahdollisen vakavan riskin.

2. Mahdollisen vakavan riskin määritelmä

'Riski' määritellään yleensä vaaran suuruuden ja todennäköisyyden seurauksena syntyväksi tilanteeksi. Eläinlääkkeen käytön yhteydessä ilmaisu 'riski' on määritelty direktiivin 2001/82/EY 1 artiklan 19 kohdassa "eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyväksi eläinten tai ihmisten terveydelle aiheutuvaksi riskiksi sekä ympäristölle epäsuotavia vaikutuksia aiheuttavaksi riskiksi". Tätä määritelmää täydennetään direktiivin 1 artiklan 20 kohdassa, jossa riski-hyötysuhde määritellään eläinlääkkeen hyödyllisten terapeuttisten vaikutusten arvioinniksi suhteessa 1 artiklan 19 kohdassa määritettyihin riskeihin.

Direktiivissä 2001/82/EY ei määritellä 'ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle koituvaa mahdollista vakavaa riskiä', vaan annetaan komissiolle valtuudet määritellä se. Sen vuoksi noudatetaan seuraavaa määritelmää:

'Ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvalla mahdollisella vakavalla riskillä' tarkoitetaan tilannetta, jossa on suuri todennäköisyys, että eläinlääkkeen käyttö aiheuttaa sellaisen vakavan vaaran ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle, jota ei voida estää, pysäyttää eikä välttää.

'Vakavalla' tarkoitetaan tässä yhteydessä vaaraa, joka saattaa johtaa kuolemaan, uhata henkeä, aiheuttaa merkittävän toimintaesteisyyden tai -kyvyttömyyden, johtaa synnynnäiseen anomaliaan ja/tai epämuodostumaan, sairaalahoitoon tai pysyviin tai pitkittyneisiin oireisiin sille altistuneissa ihmisissä tai eläimissä taikka johtaa realistisesti ajatellen tällaisiin vaikutuksiin lääkkeen joutuessa ympäristöön.

'Ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvaa mahdollista vakavaa riskiä' ei voida arvioida yksinään, vaan arvioinnissa on otettava huomioon kyseisen eläinlääkkeen hyödylliset terapeuttiset vaikutukset. Vastaavasti ilmaisu 'ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuva mahdollinen vakava riski', sellaisena kuin sitä käytetään direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 2 kohdassa, on tulkittava eläinlääkkeen riski-hyötysuhteen yleiseen arviointiin liittyväksi siten, että ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvan riskin (riskien) luonne ja lääkkeestä kohdelajeille ehdotetun käyttöaiheen (käyttöaiheiden) mahdollinen hyöty otetaan huomioon.

Ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvan mahdollisen vakavan riskin perusteluksi ei riitä pelkästään se, että viitataan yhteen jäljempänä mainittavaan tilanteeseen. Jokaisessa yksittäisessä tapauksessa on tarpeen osoittaa yksityiskohtaisten tieteellisten syiden perusteella, että yleisesti määritelty mahdollinen vakava riski on olemassa.

2.1 Ihmisten terveydelle aiheutuva mahdollinen vakava riski

2.1.1 Kuluttajalle aiheutuva mahdollinen vakava riski

Eläintuotteiden kuluttajan ei pitäisi eläinperäisiä elintarvikkeita nauttiessaan joutua alttiiksi aiheettomalle riskille, joka on vältettävissä. Sen vuoksi kuluttajien turvallisuus on varmistettava arvioimalla tuotantoeläimille tarkoitettujen eläinlääkkeiden kaikkien farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien turvallisuus neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 mukaisesti. Arviointi perustuu määriteltyyn hyväksyttävän päiväsaantiin (ADI) ⁽¹⁾, jonka pohjalta jäämien enimmäismäärät ⁽²⁾ (MRL-arvot) vahvistetaan.

Mahdollinen vakava riski kuluttajalle on olemassa ainoastaan silloin, kun varoaika ⁽³⁾, joka on määritelty eläinlääkkeen jäämien poistumista koskevista asianmukaisista tutkimuksista saatujen tulosten perusteella, ei tarjoa riittävää varmuutta siitä, että käsitellyistä eläimistä saatujen elintarvikkeiden (liha, maito, munat ja hunaja) jäämäpitoisuudet jäävät sallittujen pitoisuuksien alapuolelle, mikä merkitsee sitä, että jäämien enimmäismäärät voivat ylittyä.

2.1.2 Käyttäjälle aiheutuva mahdollinen vakava riski

Ihmisten (ammattikäyttäjät tai muut kuin ammattikäyttäjät) terveydelle aiheutuvaa mahdollista vakavaa vaaraa on pidettävä vakavana asiana ja käytännössä sen toteutumisen todennäköisyys saa riskinhallintatoimenpiteiden jälkeen olla ainoastaan minimaalinen. Suuria vaikutuksia (vaaroja) voidaan sallia ainoastaan, jos eläinlääkkeen valmisteyhteenvedossa esitetyt lääkkeen antamiseen tarkoitettut laitteet ja menetelmät sekä käyttöedellytykset vähentävät ihmisen terveydelle aiheutuvaa riskiä hyväksyttävälle tasolle suhteessa lääkkeen eläimille tarjoamaan hyötyyn.

Mahdollinen vakava riski käyttäjälle on olemassa ainoastaan silloin, kun käyttäjän altistumisen laajuutta voidaan vähentää varotoimenpiteellä tai yhdistettynä muihin suojamenettelyihin, mutta se ei riitä vähentämään riskiä hyväksyttävälle tasolle ⁽⁴⁾.

2.2 Eläinten terveydelle aiheutuva mahdollinen vakava riski

Yksittäiseen eläinlääkkeeseen liittyvän mahdollisen vakavan riskin eläinten terveydelle voidaan katsoa olevan olemassa seuraavissa olosuhteissa:

- **Teho:** ehdotettua käyttöaihetta, kohdelajeja ja annosteluohjelmaa (sellaisena kuin se on ehdotetuissa merkinnöissä määritelty) koskevan terapeuttisen tehon tueksi toimitetut tiedot eivät tarjoa pitäviä tieteellisiä perusteluita tehoa koskeville väitteille tai riittäviä todisteita geneerisen eläinlääkkeen biologisesta samanarvoisuudesta vertailueläinlääkkeeseen nähden ei ole.
- **Turvallisuus:** Prekliinisen myrkyllisyyden ja/tai turvallisuuskysymyksiä koskevan farmakologian, kliinisten turvallisuustietojen ja markkinoille saattamisen jälkeisten tietojen arviointi ei tarjoa riittävää tukea sille päätelmälle, että kaikki mahdolliset kohdelajit koskevat turvallisuuskysymykset on asianmukaisesti ja riittävästi käsitelty ehdotetuissa merkinnöissä tai lääkkeen absoluuttinen riskitaso sen ehdotetun käytön yhteydessä katsotaan sellaiseksi, ettei sitä voida hyväksyä.
- **Laatu:** Ehdotetuilla tuotanto- ja laadunvalvontamenetelmillä ei voida taata sitä, ettei lääkkeen laadussa voisi esiintyä huomattavia puutteita.

⁽¹⁾ **Hyväksyttävä päiväsaanti (ADI):** mikro- tai milligrammoina painokiloa kohti ilmaistuna esitetty arvio jäämämäärästä, joka voidaan koko elinaikana nauttia päivittäin ilman merkittäviä terveysriskejä (Volume 8: Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin <http://pharmacos.eudra.org>).

⁽²⁾ **Jäämien enimmäismäärät (MRL-arvot):** eläinlääkkeen käytöstä aiheutuvan jäämän enimmäispitoisuus (ilmaistuna mg/kg tai mg/kg tuorepainoa kohti), jonka yhteisö voi hyväksyä laillisesti sallittavaksi tai hyväksytyksi tunnustettavaksi elintarvikkeissa tai elintarvikkeilla asetuksen (ETY) N:o 2377/90 mukaisesti (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽³⁾ **Varoaika** (määriteltyinä direktiivin 2001/82/EY 1 artiklan 9 kohdassa, sellaisena kuin se on muutettuna): aikaa, joka täytyy olla sen ajankohdan, kun eläimelle on viimeksi annettu eläinlääkettä tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ja tämän direktiivin säännösten mukaisesti, ja sen ajankohdan välillä, kun tällaisista eläimistä tuotetaan elintarvikkeita; varoajan tarkoituksena on suojella kansanterveyttä varmistamalla, etteivät kyseiset elintarvikkeet sisällä jäämiä astuksen (ETY) N:o 2377/90 nojalla vaikuttavien aineiden jäämille vahvistettuja enimmäisrajoja ylittävänä määrinä (<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>)

- **Yleinen riski-hyötysuhde:** Valmisteen riski-hyötysuhdetta ei pidetä positiivisena, kun otetaan huomioon yksilöidyn riskin (riskien) luonne ja ehdotetuissa käyttöaiheissa ja ehdotetuille kohdelajeille saatava mahdollinen hyöty.
- **Tuotetiedot:** Mahdollinen vakava riski on olemassa, jos ammattikäyttäjille ja muille kuin ammattikäyttäjille tarkoitetut tiedot eivät riitä takamaan tuotteen asianmukaista ja turvallista käyttöä eläimelle.

2.3 Ympäristölle aiheutuva mahdollinen vakava riski

Luvanhakijoita pyydetään toimittamaan täydellinen raportti, jonka päätelmiin on liitetty ympäristövaikutusten arviointi (YVA), joka perustuu valmisteen ominaisuuksiin, sen mahdolliseen ympäristölle aiheuttamaan altistukseen, käyttäytymiseen ympäristössä ja ympäristövaikutuksiin sekä tarpeen mukaan riskinhallintastrategioihin. Raportissa olisi otettava huomioon valmisteen käyttötapa, annostelu, tehoaineen erittyminen sekä pääasialliset metabolitiitit sekä valmisteen hävitystapa.

Hyväksytyissä kansainvälisissä suuntaviivoissa ⁽¹⁾ esitetyn riskinarvioinnin mukaan ympäristölle aiheutuva mahdollinen vakava riski on olemassa, jos:

- merkittävä riski ympäristön yhdelle tai useammalle osa-alueelle (esim. ilma, vesi, maaperä) on yksilöity, kun otetaan huomioon jäsenvaltioiden erilaiset ympäristöolosuhteet (esim. ilmasto, geohydrologia)
- ja jos sitä (niitä) ei voida lieventää millään riskinhallintastrategialla, jolla varmistettaisiin, ettei lääkkeen käyttöön ja hävittämiseen liity riskejä, joita ei voida hyväksyä.

Yleisesti kaikki merkittävät vastaväitteet on perusteltava tieteellisesti siten, että otetaan huomioon jokaisen vaaran luonne ja taso, siihen liittyvien riskien suuruusluokka, kyseisten eläinlääkkeiden käyttöön liittyvät hyödyt sekä riskin lieventämiseksi tarkoitettujen toimenpiteiden toteutettavuus ja käytännöllisyys. Jäsenvaltio, joka aikoo evätä eläinlääkkeen myyntilupahakemuksen, olisi valmistauduttava perustelemaan päätöksensä koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä, ja jos menettely ei onnistu, välimiesmenettelyssä. Perusteissa olisi lisäksi oltava kaikki olemassa olevat kyseistä ainetta ja siihen asianomaisessa jäsenvaltiossa liittyviä erityisriskejä koskevat tiedot, joita ei ole esitetty lääketta koskeissa asiakirjoissa tai viitejäsenvaltion arviointiraportissa ja joita ei ole keskinäisen tunnustamisen menettelyn tai hajautetun menettelyn yhteydessä sisällytetty valmisteyhteenvetoon.

Jäsenvaltiot ovat hyväksyneet yhteiset säännöt ja suuntaviivat, jotka koskevat eläinlääkkeen valmistusta, laadunvalvontaa, eläinlääkkeen tehon arviointia, sen turvallisuuden arviointia, laadunvarmistusta ja merkin-
töjä. Näissä tieteellisissä suuntaviivoissa annetaan neuvoja hakemuksen yleistä arviointia varten. Toisistaan eroavia tulkintoja yksittäisistä tieto-osioista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Näissä olosuhteissa tieteellisten suuntaviivojen noudattamatta jättäminen ei välttämättä johda ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvaan mahdolliseen vakavaan riskiin paitsi, jos tämän ohjeen 2 jaksossa esitetyt edellytykset täyttyvät.

Ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuvaan mahdolliseen vakavaan riskiin perustuvia vastaväitteitä ei voida perustella kansallisten hallinnollisten tai tieteellisten vaatimusten välisillä eroilla tai sisäisillä kansallisilla toimintatavoilla, elleivät direktiivin 2001/82 33 artiklan 1 kohdassa olevat edellytykset täyty.

Yritys- ja teollisuustoiminnan pääosasto julkaisee edellä oleviin määritelmiin liittyvän luettelon esimerkeistä, joita ei yleensä katsota ihmisille, eläinten terveydelle ja ympäristölle aiheutuvan mahdollisen vakavan riskin perusteeksi. Luetteloa ajantasaistetaan hajautetussa menettelyssä ja keskinäisen tunnustamisen menettelyssä saadun kokemuksen perusteella.

⁽¹⁾ CVMP Note for Guidance: 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>)