

**Richtsnoeren voor de definitie van een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu, als bedoeld in artikel 33, leden 1 en 2, van Richtlijn 2001/82/EG — maart 2006**

(2006/C 132/08)

**1. INLEIDING**

Deze richtsnoeren worden vastgesteld uit hoofde van artikel 33, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd <sup>(1)</sup>, en zijn bedoeld om nader te definiëren in welke uitzonderlijke gevallen een lidstaat die betrokken is bij een procedure voor wederzijdse erkenning overeenkomstig artikel 32, lid 2, of bij een gedecentraliseerde procedure overeenkomstig artikel 32, lid 3, wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu kan weigeren een vergunning voor het in de handel brengen te erkennen, respectievelijk een positieve beoordeling goed te keuren.

Wanneer ten minste een van de bij de aanvraag betrokken lidstaten <sup>(2)</sup>, die verzocht is een door een andere lidstaat verleende vergunning te erkennen, overeenkomstig artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters niet kan goedkeuren wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu, moet hij een uitvoerige motivering naar de referentielidstaat, de andere betrokken lidstaten en de aanvrager zenden.

Omdat de vergunningsprocedures van alle lidstaten op dezelfde geneesmiddelenwetgeving berusten en alle lidstaten dezelfde wettelijke normen voor kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid hanteren, moet een vergunning die in een van de lidstaten is verleend, over het algemeen door de andere lidstaten worden erkend.

Bij de **procedure voor wederzijdse erkenning** overeenkomstig artikel 32, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG worden door de referentielidstaat de gegevens in het dossier beoordeeld en wordt een nationale vergunning voor het in de handel brengen verleend wanneer de verhouding voordelen/risico's van het geneesmiddel gunstig is, de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voldoende gewaarborgd zijn en er geen andere of nadere redenen overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/82/EG zijn om de vergunning te weigeren. De referentielidstaat moet bij deze procedure een voldoende gedetailleerd beoordelingsrapport verstrekken waaruit de betrokken lidstaat kan opmaken waarom de verhouding voordelen/risico's gunstig is bevonden, alsook de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters die door hem zijn goedgekeurd.

Bij de **gedecentraliseerde procedure** overeenkomstig artikel 32, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG wordt niet eerst een nationale procedure doorlopen en is op het moment van de aanvraag nog geen vergunning voor het in de handel brengen verleend. Na ontvangst van een geldige aanvraag moet de referentielidstaat binnen 120 dagen ontwerpen opstellen voor het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters.

Artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG beschrijft de procedure die moet worden gevolgd wanneer een betrokken lidstaat het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters die de referentielidstaat heeft opgesteld, niet kan goedkeuren. Er wordt verwezen naar artikel 32, lid 4, waar weer verwezen wordt naar artikel 32, leden 2 en 3. Deze bepalingen betreffen zowel de procedure voor wederzijdse erkenning als de gedecentraliseerde procedure. Dit betekent dat bij de evaluatie van een beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters van de referentielidstaat in een procedure voor wederzijdse erkenning dezelfde weigeringsgronden gelden als bij de evaluatie van de ontwerpen voor het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters in een gedecentraliseerde procedure.

**Doel** van deze richtsnoeren is te definiëren in welke uitzonderlijke gevallen een betrokken lidstaat wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu in een procedure voor wederzijdse erkenning kan weigeren een vergunning te erkennen, of in een gedecentraliseerde procedure kan weigeren de ontwerpen van een referentielidstaat voor het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters goed te keuren. Dit zou er onder meer toe moeten leiden dat de lidstaten minder vaak en om minder uiteenlopende redenen bezwaar maken. De bezwaren van de lidstaten worden beschouwd als een van de belangrijkste redenen waarom de procedure voor wederzijdse erkenning van diergeneesmiddelen niet erg aantrekkelijk is en niet efficiënt functioneert.

<sup>(1)</sup> Gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG (PB L 136 van 30.4.2004, blz. 58).

<sup>(2)</sup> Onder „lidstaten” worden in dit verband alle landen van de Europese Economische Ruimte verstaan.

Bovendien moet een betrokken lidstaat die bezwaar maakt wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu, een uitvoerige en onderbouwde motivering geven op basis van onderstaande definities.

In dit verband moet erop worden gewezen dat een lidstaat wanneer hem verzocht wordt het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter van een diergeneesmiddel die door de referentielidstaat zijn ingediend, goed te keuren, een andere rol speelt dan wanneer hij als enige een nationale vergunning verleent voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel waarvoor nog geen vergunningaanvraag in een andere lidstaat is ingediend, of zelf als referentielidstaat optreedt.

Terwijl de lidstaat in het laatste geval overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG de inhoud van de vergunning voor het diergeneesmiddel geheel zelf kan bepalen, moet in het eerste geval de vergunning of de beoordeling van de referentielidstaat normaliter worden erkend, en wordt van de betrokken lidstaten niet verwacht dat zij beoordelen of de vergunning of beoordeling kan worden verbeterd, maar dat zij duidelijk en goed onderbouwd aangeven waarom het voorgestelde besluit over een vergunning of beoordeling een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu oplevert.

## 2. DEFINITIE VAN EEN MOGELIJK ERNSTIG RISICO

Een „**risico**” wordt over het algemeen gedefinieerd als het product van de omvang van een gevaar en de waarschijnlijkheid dat het gevaar zich voordoet. De risico's verbonden aan het gebruik van een diergeneesmiddel zijn in artikel 1, punt 19, van Richtlijn 2001/82/EG nader gedefinieerd als „elk risico voor de gezondheid van dieren of mensen dat verband houdt met de kwaliteit, veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en elk risico van ongewenste effecten op het milieu”. Bovendien is in artikel 1, punt 20, van de richtlijn de risico/batenverhouding gedefinieerd als een beoordeling van de positieve therapeutische effecten van een diergeneesmiddel in verhouding tot het in artikel 1, punt 19, omschreven risico.

Richtlijn 2001/82/EG bevat geen definitie van een „mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu”, maar geeft de Commissie de bevoegdheid om deze definitie te verschaffen. Bijgevolg geldt de volgende definitie:

Onder een „**mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu**” wordt verstaan een situatie waarin een aanzienlijke kans bestaat dat het gebruik van een diergeneesmiddel ernstige gevolgen heeft voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zonder dat dit kan worden voorkomen, ongedaan gemaakt of vermeden.

In dit verband betekent „**ernstig**” dat het risico tot de dood kan leiden, levensbedreigend kan zijn, significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid kan veroorzaken, zich in een aangeboren afwijking of misvorming kan uiten, opname in een ziekenhuis kan vereisen of permanente of langdurige verschijnselen bij blootgestelde personen of dieren kan opleveren, dan wel deze effecten feitelijk kan teweegbrengen wanneer het geneesmiddel in het milieu terechtkomt.

Een geïsoleerde beoordeling van een „mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu” is niet mogelijk, want ook de positieve therapeutische effecten van het diergeneesmiddel moeten worden meegewogen. Daarom moet bij de uitleg van de term „mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu”, zoals gebruikt in artikel 33, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG, worden gekeken naar de algehele verhouding tussen de voordelen en de risico's van het diergeneesmiddel, rekening houdend met de aard van de vastgestelde risico's voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu, en met de mogelijke baten van de voorgestelde indicatie(s) voor de beoogde diersoorten.

Het bestaan van een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu is onvoldoende onderbouwd wanneer slechts naar een van de hieronder genoemde situaties wordt verwezen. Voor ieder afzonderlijk geval moet aan de hand van een uitvoerige wetenschappelijke motivering worden aangetoond dat zich een algemeen mogelijk ernstig risico voordoet.

## 2.1. Mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mensen

### 2.1.1. Mogelijk ernstig risico voor de consument

De consument van levensmiddelen van dierlijke oorsprong mag niet aan een onnodig en te vermijden risico worden blootgesteld. Om de consumentenveiligheid te waarborgen moet overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad een veiligheidsbeoordeling worden uitgevoerd voor de residuen van alle farmacologisch werkzame stoffen in geneesmiddelen voor voedselproducerende dieren. Deze beoordeling berust op het bepalen van de aanvaardbare dagelijkse inname <sup>(1)</sup> (ADI), waarop vervolgens maximumwaarden voor residuen <sup>(2)</sup> (MRL's) worden gebaseerd.

Een mogelijk ernstig risico voor de consument bestaat alleen als de wachttijd <sup>(3)</sup>, vastgesteld op grond van relevante studies naar de depletie van residuen van een diergeneesmiddel, onvoldoende waarborgen biedt dat het gehalte aan residuen in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren (vlees, melk, eieren en honing) onder de toegestane waarden blijft, zodat de maximumwaarden voor residuen kunnen worden overschreden.

### 2.1.2. Mogelijk ernstig risico voor de gebruiker

Een mogelijk groot gevaar voor de gezondheid van mensen (niet-professionele en professionele gebruikers) moet als een ernstig risico worden beschouwd en de kans dat het zich, ondanks het nemen van risicobeheersmaatregelen, in de praktijk voordoet, moet minimaal zijn. Aanzienlijke effecten (gevaren) zijn alleen acceptabel wanneer de in de samenvatting van de productkenmerken van het diergeneesmiddel beschreven toedieningsinstrumenten, wijzen van gebruik en gebruiksvoorwaarden het risico voor de gezondheid van de mens beperken tot een niveau dat gezien het verwachte gunstige effect voor het dier aanvaardbaar is.

Er is alleen sprake van een mogelijk ernstig risico voor de gebruiker indien de blootstelling van de gebruiker met een voorzorgsmaatregel, eventueel in combinatie met andere beschermende maatregelen, onvoldoende kan worden beperkt om het risico tot een aanvaardbaar niveau terug te brengen <sup>(4)</sup>.

## 2.2. Mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van dieren

Met name in de volgende omstandigheden kan ervan worden uitgegaan dat aan een diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van dieren verbonden is:

- **werkzaamheid:** de gegevens die zijn verstrekt om de therapeutische werkzaamheid bij de voorgestelde indicatie(s), beoogde diersoorten en voorgestelde doseringsschema's (overeenkomstig de voorgestelde etikettering) aan te tonen, vormen geen deugdelijke wetenschappelijke onderbouwing voor de beweringen over de werkzaamheid, of er ontbreekt een sluitend bewijs voor de bio-equivalentie van generieke geneesmiddelen met het referentiegeneesmiddel;
- **veiligheid:** op grond van de beoordeling van de preklinische farmacologische toxiciteits- en veiligheidsgegevens, de klinische veiligheidsgegevens en de na het in de handel brengen verkregen gegevens kan niet worden geconcludeerd dat alle mogelijke veiligheidsvraagstukken ten aanzien van de beoogde diersoorten in de voorgestelde etikettering afdoende en toereikend aan de orde komen, of het absolute veiligheidsniveau van het geneesmiddel wordt in verband met het beoogde gebruik onaanvaardbaar geacht;
- **kwaliteit:** met de voorgestelde productie- en kwaliteitscontrolemethoden wordt niet gewaarborgd dat het geneesmiddel geen grote kwalitatieve tekortkomingen kan vertonen;

<sup>(1)</sup> **Aanvaardbare dagelijkse inname (ADI):** de schatting van het residu, uitgedrukt in microgram of milligram per kilo lichaamsgewicht, dat een leven lang dagelijks kan worden ingenomen zonder dat daardoor een merkbaar risico voor de gezondheid ontstaat (Volume 8: Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin <http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(2)</sup> **Maximumwaarden voor residuen (MRL's):** het maximale residugehalte in of op levensmiddelen dat het gevolg is van het gebruik van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik (uitgedrukt in milligram of microgram per kilogram vers product), dat de Gemeenschap als wettelijk toegestaan kan aanvaarden of dat als aanvaardbaar wordt erkend, zoals vastgesteld in Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad (<http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(3)</sup> **Wachttijd** (zoals gedefinieerd in artikel 1, punt 9, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd): tijd die moet verstrijken tussen enerzijds de laatste toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan het dier onder de normale gebruiksvoorwaarden en overeenkomstig de bepalingen van deze richtlijn, en anderzijds de productie van levensmiddelen die van dit dier afkomstig zijn, teneinde de volksgezondheid te beschermen door te waarborgen dat deze levensmiddelen geen residuen bevatten in grotere hoeveelheden dan de uit hoofde van Verordening (EEG) nr. 2377/90 vastgestelde maxima voor residuen van werkzame stoffen (<http://pharmacos.eudra.org>).

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

- **algehele risico/batenverhouding:** de risico/batenverhouding van het geneesmiddel wordt gezien de aard van de vastgestelde risico's en de mogelijke voordelen bij de voorgestelde indicatie(s) en beoogde diersoorten ongunstig geacht;
- **productinformatie:** er bestaat een mogelijk ernstig risico indien de informatie voor de professionele en niet-professionele gebruiker ontoereikend is om te waarborgen dat het geneesmiddel goed en veilig aan het dier wordt toegediend.

### 2.3. Mogelijk ernstig risico voor het milieu

Vergunningaanvragers moeten een volledig rapport indienen, dat eindigt met een milieueffectrapportage (MER) op basis van de eigenschappen van het product, de potentiële blootstelling van het milieu, de lotgevallen in en effecten op het milieu en eventuele risicobeheersstrategieën. Het rapport moet rekening houden met het gebruikspatroon, de wijze van toediening, de uitscheiding van werkzame stoffen en de belangrijkste actieve metabolieten van het geneesmiddel, alsmede met de wijze waarop het product wordt opgeruimd.

Volgens internationaal overeengekomen risicobeoordelingsrichtsnoeren <sup>(1)</sup> is er sprake van een mogelijk ernstig milieurisico wanneer:

- voor een of meer milieucompartmenten (zoals lucht, water of bodem) een groot risico wordt vastgesteld, rekening houdend met de uiteenlopende milieumstandigheden in de lidstaten (bijvoorbeeld klimaat of geohydrologische gesteldheid); en
- dit risico niet met risicobeheersstrategieën zodanig kan worden verminderd dat het geneesmiddel zonder onaanvaardbaar risico kan worden toegediend en verwijderd.

Belangrijke bezwaren moeten in het algemeen wetenschappelijk worden onderbouwd, waarbij de aard en de mate van de risico's, de omvang van de risico's, de aan het gebruik verbonden voordelen en de haalbaarheid en bruikbaarheid van eventuele risicobeheersmaatregelen moeten worden meegewogen. Een lidstaat die een vergunningaanvraag voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel wil afwijzen, moet erop voorbereid zijn de hem moverende redenen aan de coördinatiegroep en, indien deze procedure geen oplossing oplevert, in een beroepsprocedure, uiteen te zetten. Dit geldt ook voor eventuele kennis van de betrokken lidstaat over de stof en de specifieke risico's die bij een procedure voor wederzijdse erkenning of een gedecentraliseerde procedure niet in het dossier van het diergeneesmiddel of in het beoordelingsrapport van de referentielidstaat zijn behandeld of in de samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

De lidstaten zijn gemeenschappelijke regels en richtsnoeren voor de vervaardiging, kwaliteitscontrole, beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid, kwaliteitsborging en etikettering van diergeneesmiddelen overeengekomen. Die wetenschappelijke richtsnoeren vormen een algemene leidraad voor de beoordeling van vergunningaanvragen. Uiteenlopende interpretaties over specifieke gegevensverzamelingen zijn echter niet uitgesloten. Het is van belang te erkennen dat in deze omstandigheden het niet-naleven van de wetenschappelijke richtsnoeren, niet automatisch betekent dat er sprake is van een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu; hiervan is slechts sprake als aan de voorwaarden van punt 2 van deze richtsnoeren wordt voldaan.

Bezwaren wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu kunnen niet door verschillen tussen nationale administratieve of wetenschappelijke eisen of nationaal beleid worden gerechtvaardigd. In alle gevallen moet aan de eisen van artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG worden voldaan.

Het DG Ondernemingen en industrie zal in verband met bovenstaande definities een lijst publiceren van voorbeelden van gevallen waarin normaliter geen sprake is van een „mogelijk ernstig gevaar voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu”. Deze lijst zal op grond van de ervaringen met de gedecentraliseerde procedure en de procedure voor wederzijdse erkenning worden aangepast.

---

<sup>(1)</sup> CVMP Note for Guidance: 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>).