

Orientações para a definição de um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente no contexto do n.º 1 e do n.º 2 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE — Março de 2006

(2006/C 132/08)

1. Introdução

Com base no n.º 2 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, com a redacção que lhe foi dada ⁽¹⁾, o âmbito destas orientações é definir com mais pormenor quais os casos excepcionais em que um Estado-Membro envolvido num procedimento de reconhecimento mútuo, como referido no n.º 2 do artigo 32.º, ou num procedimento descentralizado, como referido no n.º 3 do artigo 32.º, pode recusar reconhecer uma autorização de comercialização ou uma avaliação positiva com base num potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente.

Caso, pelo menos, um dos Estados-Membros ⁽²⁾ envolvidos no pedido não possa aprovar o relatório de avaliação, o resumo das características do produto, a rotulagem e a bula devido a um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, tal como definido no n.º 1 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, quando solicitado no sentido de reconhecer mutuamente uma autorização de comercialização concedida por outro Estado-Membro, deve fornecer uma explicação pormenorizada das razões da sua posição ao Estado-Membro de referência, aos restantes Estados-Membros envolvidos e ao requerente.

Visto que o processo de autorização tem por base, em todos os Estados-Membros, a mesma legislação farmacêutica e que todos os Estados-Membros possuem as mesmas normas jurídicas de qualidade, segurança e eficácia, uma autorização concedida num Estado-Membro deveria, geralmente, ser reconhecida entre Estados-Membros.

No **procedimento de reconhecimento mútuo**, de acordo com o n.º 2 do artigo 32.º da Directiva 2001/82/CE, o Estado-Membro de referência avaliará os dados constantes do processo e emitirá uma autorização de comercialização nacional, desde que a relação risco-benefício do medicamento seja considerada favorável, a qualidade, a segurança e a eficácia do mesmo sejam suficientemente garantidas e não sejam apresentadas outras razões para a recusa da autorização de comercialização, em conformidade com o artigo 30.º da Directiva 2001/82/CE. Para o procedimento de reconhecimento mútuo, o Estado-Membro de referência tem de fornecer um relatório de avaliação que seja suficientemente pormenorizado para explicar ao Estado-Membro envolvido os motivos pelos quais esta relação risco-benefício é considerada favorável, juntamente com o resumo aprovado das características do produto, a rotulagem e a bula.

No **procedimento descentralizado**, de acordo com o n.º 3 do artigo 32.º da Directiva 2001/82/CE, não é intentado nenhum procedimento nacional prévio e não existe em vigor nessa altura nenhuma autorização de comercialização. Após recepção de um pedido válido é dever do Estado-Membro de referência preparar, num prazo de 120 dias, um projecto de relatório de avaliação, juntamente com um projecto de resumo das características do produto, da rotulagem e da bula.

O n.º 1 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE descreve o procedimento a adoptar caso um Estado-Membro envolvido não possa aprovar o relatório de avaliação, o resumo das características do produto, a bula e a rotulagem, tais como preparados pelo Estado-Membro de referência. No n.º 1 do artigo 33.º é feita referência ao n.º 4 do artigo 32.º, o qual por sua vez remete para o n.º 2 e n.º 3 do artigo 32.º. Estes artigos dizem respeito ao procedimento de reconhecimento mútuo e ao procedimento descentralizado. Assim, os motivos para uma recusa são os mesmos quer o Estado-Membro envolvido avalie o relatório de avaliação, o resumo das características do produto, a bula e a rotulagem do Estado-Membro de referência num procedimento de reconhecimento mútuo quer um projecto de relatório de avaliação, um projecto de resumo de características do produto e um projecto de rotulagem e de bula num procedimento descentralizado.

O **âmbito** destas orientações é definir em que casos excepcionais o Estado-Membro envolvido pode recusar o reconhecimento uma autorização de comercialização num procedimento de reconhecimento mútuo, ou um projecto de relatório de avaliação, um projecto de resumo das características do produto e um projecto da rotulagem e da bula do Estado-Membro de referência num procedimento descentralizado, com base num potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente. Consequentemente, limita-se também, ao mesmo tempo, o tipo e o número de objecções levantadas pelos Estados-Membros, o que tem sido considerado como um dos obstáculos principais à adesão e ao funcionamento eficiente do procedimento de reconhecimento mútuo veterinário.

⁽¹⁾ Com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 2004/28/CE; JO L 136 de 30.4.2004, p. 58.

⁽²⁾ Neste contexto, «Estados-Membros» refere-se a todos os países do Espaço Económico Europeu.

Além disso, um Estado-Membro envolvido tem de fornecer uma justificação pormenorizada e substanciada ao levantar objecções com base num potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, tendo em conta as definições infra.

Neste contexto, deve considerar-se que um Estado-Membro desempenha um papel diferente quando é chamado a aprovar um relatório de avaliação, um resumo das características do produto, a rotulagem e a bula referentes a um medicamento veterinário que lhe foram apresentados pelo Estado-Membro de referência e o papel que desempenha quando é o único a emitir uma autorização nacional de comercialização para um medicamento que não foi ainda sujeito a um pedido de autorização noutro Estado-Membro da Comunidade, ou quando é ele o próprio Estado-Membro de referência.

Neste último caso, o Estado-Membro é plenamente competente para determinar o conteúdo da autorização de comercialização para o medicamento veterinário, em conformidade com a Directiva 2001/82/CE. Ao invés, no primeiro caso, a autorização/avaliação proveniente do Estado-Membro de referência deveria, normalmente, ser reconhecida, por forma a que o papel dos Estados-Membros envolvidos não seja decidir se uma autorização/avaliação pode ou não ser melhorada, mas, em vez disso, estabelecer claramente e, com base numa argumentação correcta, os motivos pelos quais a autorização/avaliação proposta coloca um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente.

2. Definição de potencial risco grave

Um «risco» é normalmente definido como o produto da dimensão de um perigo com a probabilidade de esse perigo se concretizar. O termo «risco» quando relacionado com a utilização de um medicamento veterinário é definido mais precisamente no artigo 1.º, n.º 19, da Directiva 2001/82/CE como «qualquer risco para a saúde dos animais ou das pessoas relacionado com a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento veterinário», bem como «qualquer risco de efeitos indesejáveis para o ambiente». Esta definição é completada pelo n.º 20 do artigo 1.º da referida directiva que define uma relação risco-benefício como uma avaliação dos efeitos terapêuticos positivos do medicamento veterinário em relação aos riscos, como definidos no n.º 19 do artigo 1.º.

A Directiva 2001/82/CE não prevê uma definição de «potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente» mas concede poderes à Comissão para o fazer. Assim, devem aplicar-se as seguintes definições:

Por «**potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente**» entende-se uma situação na qual existe uma probabilidade significativa de que um perigo grave resultante da utilização de um medicamento veterinário venha a afectar a saúde humana ou animal ou o ambiente e não possa ser prevenido, contrariado ou evitado.

Por «**grave**» entende-se, neste contexto, um perigo que pode resultar na morte, colocar a vida em risco, resultar em deficiência ou incapacidade significativa, provocar uma anomalia congénita/defeito de nascença ou que possa resultar na hospitalização ou em sinais permanente ou prolongados em humanos ou animais expostos, ou que possa ainda, de forma realística, provocar estes efeitos quando o medicamento entrar no meio ambiente.

Não se pode efectuar uma avaliação isolada de um «potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente» mas é necessário ter em conta os efeitos terapêuticos positivos do medicamento veterinário em questão. Deste modo, a expressão «potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente», como utilizada no artigo 33.º, n.º 2, da Directiva 2001/82/CE tem de ser interpretada como relacionada com a avaliação geral do risco-benefício do medicamento veterinário, tendo em conta a natureza do(s) risco(s) identificado(s) para a saúde humana ou animal ou para o ambiente e o benefício potencial da(s) indicação(ões) proposta(s) para as espécies-alvo.

Para justificar um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, não é suficiente referir apenas uma das situações mencionadas nas secções seguintes. É necessário demonstrar para cada caso individual, com base numa justificação pormenorizada e científica, que existe um potencial risco grave conforme geralmente definido.

2.1. Potencial risco grave para a saúde humana

2.1.1. Potencial risco grave para o consumidor

O consumidor de produtos de origem animal não deve ser exposto a um risco indevido e evitável ao consumir géneros alimentícios de origem animal. No sentido de garantir a segurança do consumidor, tem de ser efectuada uma avaliação da segurança dos resíduos de todas as substâncias farmacologicamente activas contidas nos medicamentos veterinários destinados a animais produtores de alimentos, em conformidade com o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho. Esta avaliação tem por base a determinação da Dose Diária Admissível (DDA) ⁽¹⁾ a partir das quais os Limites Máximos de Resíduos (LMR) ⁽²⁾ são subseqüentemente estabelecidos.

Apenas existe um potencial risco grave para o consumidor se o intervalo de segurança ⁽³⁾, determinado a partir dos resultados de estudos adequados sobre eliminação de resíduos para um medicamento veterinário, não fornecer um grau de confiança suficiente de que as concentrações de resíduos em alimentos derivados de animais tratados (carne, leite, ovos e mel) não se encontram acima das concentrações permitidas, o que leva a que os Limites Máximos de Resíduos possam ser ultrapassados.

2.1.2. Potencial risco grave para o utilizador

Um potencial perigo importante para a saúde humana (utilizador não profissional e profissional) tem de ser encarado como grave e a probabilidade de se verificar na prática, quando se seguem medidas de gestão do risco, deve ser mínima. Os efeitos (perigos) importantes apenas podem ser tolerados se os dispositivos e métodos de administração, bem como as condições de utilização descritos no resumo das características do produto do medicamento veterinário reduzirem o risco para a saúde humana a um nível aceitável em relação ao efeito benéfico esperado para o animal.

Apenas existe um potencial risco grave para os utilizadores se o nível ao qual se pode reduzir a exposição do utilizador através de uma medida de precaução, individualmente ou em conjunto com outros métodos de protecção, não for suficiente para reduzir o risco a um nível aceitável ⁽⁴⁾.

2.2. Potencial risco grave para a saúde animal

Pode considerar-se, essencialmente, que existe um potencial risco grave para a saúde animal relacionado com um medicamento veterinário específico nas seguintes circunstâncias:

- **Eficácia:** os dados apresentados para apoiar a eficácia terapêutica na(s) indicação(ões), nas espécies-alvo e no regime de dosagem propostos (como definido pela rotulagem proposta) não fornecem uma justificação científica sólida para as alegações de eficácia ou se não existirem provas adequadas de bioequivalência demonstrada por medicamentos veterinários genéricos em relação ao medicamento veterinário de referência.
- **Segurança:** a avaliação da toxicidade/segurança farmacológica pré-clínicas, dos dados de segurança clínica e dos dados pós-comercialização não fornece um apoio adequado à conclusão de que todas as potenciais questões de segurança para a espécie-alvo foram apropriada e adequadamente abordadas na rotulagem proposta ou o nível absoluto de risco decorrente do medicamento, no contexto da sua utilização proposta, é considerado inaceitável.
- **Qualidade:** a produção e os métodos de controlo de qualidade propostas não podem garantir que não se verificará uma falha importante em termos de qualidade do medicamento.

⁽¹⁾ **Dose Diária Admissível (DDA):** o cálculo do resíduo, expresso em microgramas ou miligramas por quilograma de peso corporal, que pode ser ingerido diariamente durante toda a vida sem qualquer risco considerável para a saúde (Volume 8: Definição de Limites Máximos de Resíduos (LMR) para os resíduos de medicamentos veterinários em géneros alimentícios de origem animal <http://pharmacos.eudra.org>).

⁽²⁾ **Limites Máximos de Resíduos (LMR):** a concentração máxima de resíduo resultante da utilização de um medicamento veterinário (expressa em mg/kg ou µg/kg numa base de peso fresco) que pode ser aceite pela Comunidade para ser legalmente permitida ou reconhecida como aceitável no interior ou sobre um alimento, tal como definido no Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽³⁾ **Intervalo de segurança** (tal como definido no artigo 1.º, ponto 9, da Directiva 2001/82/CE, com a redacção que lhe foi dada): período de tempo necessário entre a última administração do medicamento veterinário aos animais, em condições normais de utilização e de acordo com o disposto na Directiva 2001/82/CE, e a produção de géneros alimentícios derivados desse animal, a fim de proteger a saúde pública, garantindo que os referidos géneros alimentícios não contêm resíduos em quantidades superiores aos limites máximos de resíduos de substâncias activas estabelecidos nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90.

⁽⁴⁾ CVMP *Guideline on User Safety for Pharmaceutical Veterinary Medicinal Products* (EMEA/CVMP/543/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>) - Orientações sobre segurança do utilizador para medicamentos farmacêuticos veterinários.

- **Relação risco-benefício geral:** a relação risco-benefício do medicamento não é considerada favorável, tendo em conta a natureza do(s) risco(s) identificado(s) e o benefício potencial na(s) indicação(ões) e nas espécies-alvo propostas.
- **Informação sobre o produto:** existe um potencial risco grave se a informação destinada ao utilizador profissional e não profissional for insuficiente para garantir uma utilização adequada e segura do produto no animal.

2.3. Potencial risco grave para o ambiente

É exigido aos requerentes a apresentação de um relatório completo que termina com uma Avaliação de Impacto Ambiental (AIA), com base nas características do medicamento, na sua potencial exposição ambiental, no seu destino e efeitos no ambiente, bem como, se adequado, nas estratégias de gestão do risco. O relatório deve ter em conta o padrão de utilização, a administração do produto, a excreção de substância activa e metabolitos activos principais, bem como a eliminação do produto.

De acordo com a avaliação do risco, tal como definida nas orientações internacionais acordadas ⁽¹⁾, existe um potencial risco grave para o ambiente se:

- for identificado um risco importante para um ou mais dos compartimentos ambientais (por exemplo, ar, água, solo), tendo em conta as diferentes condições ambientais (por exemplo, clima, geo-hidrologia) nos Estados-Membros.
- e não puder(em) ser reduzido(s) por quaisquer estratégias de gestão do risco, garantindo que não está associado nenhum risco inaceitável à utilização e à eliminação deste medicamento.

De modo geral, qualquer objecção importante tem de ser cientificamente justificada tendo em conta a natureza e o grau de qualquer perigo, a magnitude dos riscos envolvidos, os benefícios associados com a utilização daquele medicamento veterinário e a viabilidade e exequibilidade da aplicação de quaisquer medidas de redução dos riscos. O Estado-Membro que pretenda recusar o pedido de autorização de comercialização do medicamento veterinário deve estar preparado para substanciar os seus motivos num contexto de procedimento de grupo de coordenação e, caso este não funcione, em procedimentos de arbítrio. Devem ser abrangidos quaisquer conhecimentos existentes acerca da substância e dos riscos específicos no Estado-Membro envolvido que não estejam assinalados no processo do medicamento veterinário ou no relatório de avaliação do Estado-Membro de referência e que não estejam incluídos no resumo das características do produto durante os procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado.

Os Estados-Membros aceitaram regras e orientações comuns relacionadas com o fabrico, o controlo de qualidade, a avaliação da eficácia do medicamento veterinário, a avaliação da sua segurança, a garantia de qualidade e a rotulagem. Estas orientações científicas fornecem indicações para a avaliação de um pedido em geral. No entanto, não se podem excluir interpretações diferentes de um conjunto específico de dados. Tem de se reconhecer que nestas circunstâncias uma falta de conformidade com as orientações científicas pode não resultar automaticamente num risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, excepto se estas circunstâncias corresponderem às condições descritas no ponto 2 do presente documento.

Nenhuma objecção com base num potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente pode ser justificada por diferenças em termos de requisitos nacionais de ordem administrativa ou científica, nem por políticas nacionais internas, excepto se forem cumpridas as condições previstas no artigo 33.º, n.º 1, da Directiva 2001/82/CE.

A DG Empresas e Indústria publicará uma lista de exemplos relacionados com as definições de casos mencionados supra, os quais não seriam normalmente considerados como base para um «Potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente». Esta lista será actualizada com base na experiência adquirida com os procedimentos descentralizado e de reconhecimento mútuo.

⁽¹⁾ CVMP Nota para orientação: *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> – Avaliação do risco ambiental para medicamento veterinários, à excepção dos que contêm OGM e dos medicamentos imunológicos (EMEA/CVMP/055/96-FINAL) Orientações para a avaliação do impacto ambiental (EIAS) para medicamentos veterinários – fase I e II (CVMP/VICH/592/98-FINAL; CVMP/VICH/790/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>)