

Smernice za opredelitev potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje v skladu s členom 33(1) in (2) Direktive 2001/82/ES – Marec 2006

(2006/C 132/08)

1. Uvod

Na podlagi člena 33(2) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena ⁽¹⁾, je namen teh smernic podrobneje določiti, v katerih izjemnih primernih lahko zadevna država članica v postopku medsebojnega priznavanja iz člena 32(2) ali v postopku decentralizacije iz člena 32(3) zavrne priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom ali pozitivno vrednotenje zaradi potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje.

Če vsaj ena od zadevnih držav članic ⁽²⁾, ki jih zadeva vloga, ne more odobriti poročila o oceni, povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo zaradi potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, kot določa člen 33(1) Direktive 2001/82/ES, na zahtevo po medsebojnem priznavanju dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga je izdala druga država članica, navede podrobne razloge za svoje stališče in o tem obvesti referenčno državo članico, druge zadevne države članice in predlagatelja.

Ker ista farmacevtska zakonodaja oblikuje podlago za postopek izdaje dovoljenja v vseh državah članicah in ker imajo vse države članice enake pravne standarde za kakovost, varnost in učinkovitost, naj bi se dovoljenje za promet z zdravilom, ki je bilo izdano v eni državi članici, na splošno priznavalo tudi v drugih državah članicah.

V **postopku medsebojnega priznavanja** po členu 32(2) Direktive 2001/82/ES bo referenčna država članica ocenila podatke v dokumentaciji in izdala nacionalno dovoljenje za promet z zdravilom, če se razmerje med tveganjem in koristmi zdravila šteje za ugodno ter so kakovost, varnost in učinkovitost zadostno zagotovljene in da ne obstajajo nobeni drugi ali dodatni razlogi za zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 30 Direktive 2001/82/ES. Referenčna država članica mora za postopek medsebojnega priznavanja pripraviti poročilo o oceni, ki je dovolj podrobno, da razloži zadevni državi članici, zakaj se razmerje med tveganjem in koristmi šteje za ugodno, skupaj z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem in navodili za uporabo.

V **decentraliziranem postopku** v skladu s členom 32(3) Direktive 2001/82/ES pri vlogi ni predviden noben predhodni nacionalni postopek in zdravilo ni pridobilo nobenega dovoljenja za promet. Po prejemu veljavne vloge referenčna država članica mora v 120 dneh pripraviti osnutek poročila o oceni skupaj z osnutkom povzetka glavnih značilnosti zdravila, navodili za uporabo in označevanjem.

Člen 33(1) Direktive 2001/82/ES opisuje postopek, ki se uporablja, če zadevna država članica ne more odobriti poročila o oceni, povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo, kot jih je pripravila referenčna država članica. Člen 33(1) se sklicuje na člen 32(4), ta pa se sklicuje na člen 32(2) in (3). Ti členi obravnavajo tako postopek medsebojnega priznavanja kot decentralizirani postopek. Razlogi za zavrnitev so zato isti, ne glede na to, ali zadevna država članica ovrednoti poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodila za uporabo in označevanje referenčne države članice v postopku medsebojnega priznavanja, ali osnutek poročila o oceni, osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek označevanja in navodil za uporabo v decentraliziranem postopku.

Namen teh smernic je opredeliti, v katerih izjemnih primerih lahko zadevna država članica zavrne priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom v postopku medsebojnega priznavanja, ali osnutek poročila o oceni, osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek označevanja in navodil za uporabo referenčne države članice v decentraliziranem postopku zaradi potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje. Posledično bi to moralo omejiti tudi raznovrstnost in število ugovorov držav članic, kar je veljalo za eno glavnih ovir privlačnosti in učinkovitemu delovanju postopka medsebojnega priznavanja v veterinarski medicini.

⁽¹⁾ Spremenjena z Direktivo 2004/28/ES; UL L 136 30.4.2004 str. 58.

⁽²⁾ Države članice se v tej zvezi nanaša na vse države Evropskega gospodarskega prostora.

Poleg tega mora zadevna država članica navesti podrobne in utemeljene razloge, kadar izrazi ugovor zaradi potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje ob upoštevanju naslednjih opredelitev.

Pri tem je treba upoštevati drugačno vlogo države članice, ko naj bi odobrila poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki ji jih predloži referenčna država članica, od vloge države članice, ki je edina izdala nacionalno dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki še ni bilo predmet vloge za pridobitev dovoljenja v drugi državi članici Skupnosti ali ko je sama referenčna država članica.

V slednjem primeru ima država članica polno pristojnost, da določi vsebino dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v skladu z Direktivo 2001/82/EC. V prvem primeru bi nasprotno morala referenčna država članica običajno priznati dovoljenje oziroma ovrednotenje, tako da vloga zadevnih držav članic ni v tem, da odločajo, ali se dovoljenje oziroma ovrednotenje lahko izboljša ali ne, ampak da jasno in prepričljivo utemeljijo, zakaj predlagana odločitev o dovoljenju ali ovrednotenju pomeni potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje.

2. Opredelitev potencialnega resnega tveganja

„**Tveganje**“ je na splošno opredeljeno kot rezultat stopnje nevarnosti in verjetnosti, da se bo nevarnost uresničila. Izraz „tveganje“ v zvezi z uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini je nadalje določen v členu 1(19) Direktive 2001/82/ES kot „vsako tveganje, ki se nanaša na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, v zvezi z zdravjem ljudi ali živali in kot vsako tveganje, ki ima neželen vpliv na okolje“. To opredelitev dopolnjuje člen 1(20) navedene Direktive, ki opredeljuje razmerje med koristmi in tveganjem kot vrednotenje pozitivnih terapevtskih učinkov zdravila za uporabo v veterinarski medicini glede na tveganja iz člena 1(19).

Direktiva 2001/82/ES ne opredeli „potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje“, vendar pooblašča Komisijo, da to stori. Zato se uporablja naslednja opredelitev:

„**Potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje**“ pomeni razmere, v katerih obstaja velika verjetnost, da bo resna nevarnost zaradi zdravila za uporabo v veterinarski medicini vplivala na zdravje ljudi ali živali ali na okolje in je ni mogoče preprečiti, odstraniti ali se ji izogniti.

„**Resno**“ v tej zvezi pomeni nevarnost, ki lahko povzroči smrt, ogrozi življenje, povzroči znatno prizadetost ali nezmožnost, je lahko prirojena anomalija oziroma napaka pri rojstvu ali lahko zahteva hospitalizacijo ali povzroči trajna ali dolgotrajna znamenja pri izpostavljenih ljudeh ali živalih ali obstaja resnična možnost, da povzroči te učinke, če zdravilo pride v okolje.

„Potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje“ ni mogoče oceniti ločeno, ampak je treba upoštevati pozitivne terapevtske učinke zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Izraz „potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje“, kot je uporabljen v členu 33(2) Direktive 2001/82/ES, je zato treba razumeti v zvezi s celotno oceno razmerja med tveganjem in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini ob upoštevanju narave ugotovljenega(-ih) tveganj(-a) za zdravje ljudi ali živali ali za okolje ter možne koristi predlagane(-ih) indikacij(-e) za ciljne vrste.

Potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje ni mogoče utemeljiti zgolj s sklicevanjem na eno od okoliščin iz naslednjih poglavij. Za vsak posamezni primer je treba podrobno in znanstveno utemeljiti, da obstaja potencialno resno tveganje, kot je na splošno opredeljeno.

2.1. Potencialno resno tveganje za zdravje ljudi

2.1.1. Potencialno resno tveganje za potrošnika

Porabniki proizvodov živalskega izvora naj ne bi bili izpostavljeni neupravičenemu in nepotrebemu tveganju pri uživanju živil živalskega izvora. Zaradi varnosti potrošnika je treba opraviti presojo varnosti ostankov vseh farmakološko aktivnih snovi, ki jih vsebuje zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za živali, namenjene za proizvodnjo hrane, v skladu z Uredbo Sveta (EGS) št. 2377/90. Ta presoja temelji na določitvi sprejemljivega dnevnega vnosa ⁽¹⁾ (ADI), na katerem posledično temelji najvišja mejna vrednost ostankov ⁽²⁾ (MRL).

Potencialno resno tveganje za potrošnika obstaja samo, če karenc ⁽³⁾, določena z rezultati ustreznih raziskav o porabi ostankov za zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ni zadostno zagotovilo, da koncentracije ostankov v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali (meso, mleko, jajca in med), niso nad dovoljenimi koncentracijami, zaradi česar se lahko presežejo mejne vrednosti ostankov.

2.1.2. Potencialno resno tveganje za uporabnika

Potencialno večjo nevarnost za zdravje ljudi (nepoklicne in poklicne uporabnike) je treba šteti za resno in verjetnost, da se dejansko uresniči, mora po ukrepih obvladovanja tveganja biti najmanjša. Bistveni učinki (nevarnosti) so lahko dopustni samo, če naprave in metode odmerjanja ter pogoji uporabe, opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zmanjšajo tveganje za zdravje ljudi do sprejemljive stopnje v zvezi s pričakovanim koristnim učinkom za živali.

Potencialno resno tveganje za uporabnika obstaja samo, če izpostavljenost uporabnika ni mogoče zadovoljivo zmanjšati na sprejemljivo stopnjo s samim previdnostnim ukrepom ali v povezavi z drugimi varstvenimi metodami za zmanjšanje tveganja ⁽⁴⁾.

2.2. Potencialno resno tveganje za zdravje živali

Zato se večinoma lahko šteje, da gre za potencialno resno tveganje za zdravje živali v zvezi s posameznim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v naslednjih okoliščinah:

- **Učinkovitost:** predloženi podatki, ki podpirajo terapevtsko učinkovitost v predlagani(-h) indikaciji(-ah), ciljni(-h) populaciji(-ah) in predlaganem odmerjanju (kot določa predlagana ovojtnina), ne zagotavljajo zanesljive znanstvene utemeljitve za prijavljeno učinkovitost; manjka ustrezen dokaz za bioekvivalenco generičnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini z referenčnim zdravilom.
- **Varnost:** ocena farmakološke predklinične toksičnosti/varnosti, klinični podatki o varnosti in podatki o zdravilu po dajanju v promet ne podpirajo ustrezno ugotovitve, da so bila vsa možna vprašanja o varnosti za ciljno populacijo primerno in ustrezno obravnavana v predlaganem označevanju, oziroma se absolutna stopnja tveganja zaradi zdravila pri predlagani uporabi šteje za nesprejemljivo.
- **Kakovost:** predlagane metode nadzora proizvodnje in kakovosti ne morejo zagotoviti, da ne bo prišlo do večjih pomanjkljivosti v kakovosti zdravila.

⁽¹⁾ **Sprejemljivi dnevni vnos (ADI):** ocena ostankov, izražena v mikrogramih na kilogram telesne teže, ki se lahko zaužije dnevno skozi vse življenje brez občutnega zdravstvenega tveganja (Zvezek 8: Določanje najvišjih mejnih vrednosti ostankov (MRL) zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih živalskega izvora <http://pharmacos.eudra.org>).

⁽²⁾ **Najvišja mejna vrednost ostankov (MRL)** je najvišja mejna vrednost ostankov po uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini (izraženo v mg/kg ali µg/kg sveže teže), ki jo Skupnost lahko sprejme kot zakonsko dovoljeno ali priznано kot sprejemljivo v ali na živilu, kot je določena v Uredbi Sveta (EGS) št. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽³⁾ **Karenc** (kot je določena v členu 1(9) Direktive 2001/82/ES, kot je bila spremenjena): obdobje, ki mora preteči od zadnjega dajanja zdravila živalim ob normalni uporabi v skladu z določbami iz Direktive pa do trenutka proizvodnje živil iz takih živali, da bi za zaščito javnega zdravja zagotovili, da ta živila ne vsebujejo ostankov zdravil nad najvišjimi mejnimi vrednostmi ostankov, določenih v skladu z Uredbo (EGS) št. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽⁴⁾ Smernice Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) za varnost uporabnika farmacevtskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini (EMEA/CVMP/543/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>)

- **Celotno tveganje in koristi:** razmerje med tveganji in koristmi pri zdravlilu se ne šteje za ugodno ob upoštevanju narave ugotovljenega(-ih) tveganj(-a) ter možne koristi v predlagani(-h) indikaciji(-ah) in ciljne vrste.
- **Informacije o zdravlilu:** potencialno resno tveganje obstaja, če informacije za poklicne in nepoklicne uporabnike ne zagotovijo ustrezne in varne uporabe zdravila na živalih.

2.3. Potencialno resno tveganje za okolje

Predlagatelji morajo predložiti celotno poročilo, ki se sklone s Presajo vplivov na okolje (EIA), ki temelji na značilnostih zdravila, možne izpostavljenosti okolja, obnašanja v okolju in učinkov nanj ter ustrezni strategiji obvladovanja tveganja. Poročilo naj upošteva vzorec uporabe, dajanje zdravila, izločanje zdravilne učinkovine in večjih aktivnih metabolitov kot tudi odstranjevanje zdravila.

Po oceni tveganja, kot je določeno v mednarodno dogovorjenih smernicah ⁽¹⁾, potencialno resno tveganje za okolje obstaja, če:

- je ugotovljeno veliko tveganje za enega ali več delov okolja (npr. zrak, voda, zemlja) z upoštevanjem različnih okoljskih razmer (npr. podnebje, geohidrologija) v državah članicah,
- in se tveganje ublaži s strategijami obvladovanja tveganja, ki zagotavljajo, da nobeno nesprejemljivo tveganje ni povezano z uporabo ali odstranjevanjem tega zdravila.

Na splošno je treba vsak večji ugovor znanstveno utemeljiti ob upoštevanju narave in stopnje vsakršnih nevarnosti, obseg povezanih tveganj, koristi v zvezi z uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter izvedljivosti in možnosti izvajanja kakršnih koli ukrepov za ublažitev tveganja. Država članica, ki name-rava zavrniti vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom, mora biti pripravljena obrazložiti zavrnitev pri skupini za usklajevanje, in če ta postopek ne uspe, v arbitražnem postopku. Obrazložitev zajema tudi vse obstoječe znanje o snovi in posebnih tveganjih v zadevni državi članici, ki ni opisano v dokumentaciji zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali v poročilu o oceni referenčne države članice in ni vključeno v povzetek glavnih značilnosti zdravila med postopkom medsebojnega priznavanja ali decentraliziranim postopkom.

Države članice so sprejele skupna pravila in smernice za proizvodnjo, nadzor kakovosti, ovrednotenje učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ovrednotenje njegove varnosti ter zagotavljanje kakovosti in označevanje. Te znanstvene smernice vsebujejo navodila za ovrednotenje vloge na splošno, vendar ni mogoče izključiti različnih razlag pri posameznih sklopih podatkov. Zavedati se je treba, da v teh okoliščinah neizpolnjevanje znanstvenih smernic samo na sebi ne pomeni potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, razen če so izpolnjeni pogoji iz oddelka 2 teh smernic.

Ugovora zaradi potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje ni mogoče utemeljiti z razlikami v nacionalnih upravnih ali znanstvenih zahtevah ali notranjih nacionalnih politikah, razen če so izpolnjeni pogoji člena 33(1) Direktive 2001/82/ES.

Generalni direktorat za podjetništvo in industrijo bo objavil seznam primerov v zvezi z zgornjimi opredelitvami, ki običajno ne veljajo za razlog za „potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje“. Ta seznam se bo dopolnjeval z izkušnjami, pridobljenimi z decentraliziranim postopkom in postopkom medsebojnega priznavanja.

⁽¹⁾ Navodila Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP): ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen zdravil, ki vsebujejo GSO, in imunoloških zdravil (EMEA/CVMP/055/96-FINAL), Smernice za oceno tveganja za okolje (EIAS) za zdravila za uporabo v veterinarski medicini – faza I in II (CVMP/VICH/592/98-FINAL; CVMP/VICH/790/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>)