

## Riktlinjer för definitionen av en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön enligt artikel 33.1 och 33.2 i direktiv 2001/82/EG — Mars 2006

(2006/C 132/08)

### 1. INLEDNING

Syftet med dessa riktlinjer är att mot bakgrund av artikel 33.2 i direktiv 2001/82/EG i gällande lydelse <sup>(1)</sup> närmare fastställa i vilka exceptionella fall en medlemsstat, som är inbegripen i ett förfarande för ömsesidigt erkännande enligt artikel 32.2 eller i ett decentraliserat förfarande enligt artikel 32.3, på grundval av en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön kan vägra att erkänna ett godkännande för försäljning eller en positiv bedömning.

Enligt artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG skall en medlemsstat <sup>(2)</sup>, som berörs av ansökan och som på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk inte kan godkänna utredningsprotokollet, produktresumén, märkningen och bipacksedeln i samband med ett ömsesidigt erkännande av ett godkännande för försäljning som beviljats av en annan medlemsstat, utförligt motivera sitt ställningstagande för referensmedlemsstaten, övriga berörda medlemsstater och sökanden.

Eftersom godkännandeförfarandet i alla medlemsstater grundar sig på samma läkemedelslagstiftning, och eftersom alla medlemsstater har samma gällande normer för kvalitet, säkerhet och effekt, bör ett godkännande som beviljas av en medlemsstat i allmänhet också erkännas av övriga medlemsstater.

I **förfarandet för ömsesidigt erkännande** skall referensmedlemsstaten i enlighet med artikel 32.2 i direktiv 2001/82/EG bedöma uppgifterna i dossiern och utfärda ett nationellt godkännande för försäljning, förutsatt att risk/nyttaförhållandet för produkten anses gynnsamt, att läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt garanteras i tillräcklig utsträckning samt att inga andra skäl för att vägra godkännandet för försäljning enligt artikel 30 i direktiv 2001/82/EG anges. Referensmedlemsstaten måste tillsammans med den godkända produktresumén, märkningen och bipacksedeln tillhandahålla ett utredningsprotokoll, som är tillräckligt detaljerat för att det skall framgå för den berörda medlemsstaten varför risk/nyttaförhållandet anses gynnsamt.

För det **decentraliserade förfarandet** enligt artikel 32.3 i direktiv 2001/82/EG finns det inget tidigare nationellt förfarande och inte heller något befintligt godkännande för försäljning. Efter mottagandet av en giltig ansökan är referensmedlemsstaten skyldig att inom 120 dagar utarbeta förslag till utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel.

I artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG beskrivs det förfarande som skall följas om en berörd medlemsstat inte kan godkänna det utredningsprotokoll, den produktresumé, bipacksedel och märkning som referensmedlemsstaten utarbetat. I artikel 33.1 hänvisas det till artikel 32.4, där det i sin tur hänvisas till artikel 32.2 och 32.3. Dessa artiklar gäller både förfarandet för ömsesidigt erkännande och det decentraliserade förfarandet. Följaktligen är grunderna för avslag de samma, oavsett om den berörda medlemsstaten utvärderar ett utredningsprotokoll, en produktresumé, märkning eller bipacksedel från referensmedlemsstaten i ett förfarande för ömsesidigt erkännande, eller de förslag till utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel som utarbetats av referensmedlemsstaten i ett decentraliserat förfarande.

**Syftet** med dessa riktlinjer är att fastställa i vilka exceptionella fall den berörda medlemsstaten på grund av en potentiell allvarlig risk för människors och djurs hälsa och för miljön kan vägra att erkänna ett godkännande för försäljning i ett förfarande för ömsesidigt erkännande, eller de förslag till utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel som utarbetats av referensmedlemsstaten i ett decentraliserat förfarande. På så sätt begränsas också troligen medlemsstaternas invändningar till både antal och typ, som ansetts vara ett av de största hindren för att förfarandet för ömsesidigt erkännande av veterinärläkemedel skall kunna uppskattas och fungera effektivt.

<sup>(1)</sup> Ändrat genom direktiv 2004/28/EG, EUT L 136, 30.4.2004, s. 58.

<sup>(2)</sup> Med medlemsstater menas i detta sammanhang alla EES-länder.

En berörd medlemsstat måste dessutom komma med en utförlig och underbyggd motivering till sina invändningar på grund av en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön, där definitionerna nedan beaktas.

I detta sammanhang bör man tänka på att en medlemsstat har olika roller beroende på om den anmodas att godkänna det utredningsprotokoll, den produktresumé, märkning och bipacksedel för ett veterinärläkemedel som referensmedlemsstaten skickat ut, om den som enda medlemsstat utfärdar ett nationellt godkännande för försäljning av ett veterinärläkemedel som ännu inte blivit föremål för en ansökan om godkännande i en annan medlemsstat i gemenskapen, eller om den utsetts till referensmedlemsstat.

I det senare fallet är medlemsstaten fullt behörig att fastställa innehållet i försäljningsgodkännandet för veterinärläkemedlet i enlighet med direktiv 2001/82/EG. I det första fallet däremot bör referensmedlemsstatens godkännande/bedömning normalt sett erkännas. Det är inte de berörda medlemsstaternas uppgift att besluta om godkännandet/bedömningen kan förbättras, utan snarare på ett tydligt och välunderbyggt sätt ange varför det föreslagna beslutet om godkännande/bedömning utgör en potentiell allvarlig folkhälsorisk.

## 2. DEFINITION AV POTENTIELL ALLVARLIG RISK

En **"risk"** definieras allmänt som en negativ händelses omfattning plus sannolikheten för att den inträffar. Termen "risk" i samband med användning av ett veterinärläkemedel definieras närmare i artikel 1.19 i direktiv 2001/82/EG som "varje risk i samband med det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt med avseende på människors och djurs hälsa", samt "varje risk för oönskade miljöeffekter". Denna definition kompletteras genom artikel 1.20 i det direktivet där risk/nyttaförhållandet definieras som en bedömning av ett veterinärläkemedlets positiva terapeutiska effekter i förhållande till de risker som definieras i artikel 1.19.

I direktiv 2001/82/EG ges ingen definition av "potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön", men där anges att detta skall definieras i riktlinjer som skall antas av kommissionen. Följande definitioner gäller:

**Potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön:** en situation där det finns en betydande sannolikhet för att användningen av ett veterinärläkemedel kommer att få allvarliga följder för människors eller djurs hälsa eller miljön vilka inte kan förebyggas, upphävas eller undvikas.

**Allvarlig:** följderna kan vara dödliga eller livshotande, medföra behov av sjukhusvård, leda till betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, medförd anomalier eller defekter eller bestående eller långvariga symtom hos de behandlade personerna eller djuren, eller att produkten skulle kunna orsaka dessa följder när den kommer ut i miljön.

Bedömningen av en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön kan inte göras isolerat utan endast med hänsyn till veterinärläkemedlets positiva terapeutiska effekter. Följaktligen måste begreppet "potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön" i artikel 33.2 i direktiv 2001/82/EG tolkas mot bakgrund av en sammantagen bedömning av veterinärläkemedlet med avseende på risk/nyttaförhållandet där man beaktar typen av de risker som identifierats för människors eller djurs hälsa eller för miljön och den eventuella nyttan inom det eller de användningsområden som föreslagits för målarterna.

För att motivera en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön räcker det inte med att man hänvisar till en av de situationer som nämns i följande avsnitt. Man måste också för varje enskilt fall och på grundval av en utförlig och vetenskaplig motivering visa att det föreligger en potentiell allvarlig risk enligt den allmänna definitionen.

## 2.1. Potentiell allvarlig risk för människors hälsa

### 2.1.1. Potentiell allvarlig risk för konsumenten

Vid konsumtion av livsmedel av animaliskt ursprung bör konsumenten inte utsättas för en onödig risk som skulle kunna undvikas. För att garantera konsumentens säkerhet måste en säkerhetsbedömning av rester av alla farmakologiskt verksamma substanser i veterinärläkemedel för livsmedelsproducerande djur göras i enlighet med rådets förordning (EEG) nr 2377/90. Bedömningen skall grunda sig på fastställandet av nivåer för acceptabelt dagligt intag (ADI)<sup>(1)</sup>, som i sin tur ligger till grund för gränsvärdena för högsta tillåtna restmängd (MRL)<sup>(2)</sup>.

En potentiell allvarlig risk för konsumenten föreligger endast om karenstiden<sup>(3)</sup>, fastställd utifrån resultaten av lämpliga resthaltsstudier för ett veterinärläkemedel, inte i tillräcklig utsträckning garanterar att resthaltarna i livsmedel från behandlade djur (kött, mjölk, ägg och honung) ligger under de tillåtna halterna, vilket innebär att MRL-värdet skulle kunna överskridas.

### 2.1.2. Potentiell allvarlig risk för användaren

En potentiell större fara för människors hälsa (professionella och icke-professionella användare) måste betraktas som allvarlig och efter vidtagna riskhanteringsåtgärder måste sannolikheten för att den inträffar i praktiken vara minimal. Allvarligare följder kan endast tolereras om de administreringshjälpmedel, administreringsätt och användningsvillkor som beskrivs i produktresumén för veterinärläkemedlet bidrar till att risken för människors hälsa minskas till en acceptabel nivå i förhållande till de förväntade positiva effekterna för djuret.

En potentiell allvarlig risk för användaren föreligger endast då exponeringen av användaren inte kan minskas till en acceptabel risknivå genom en försiktighetsåtgärd, eventuellt i kombination med andra skyddsmetoder<sup>(4)</sup>.

## 2.2. Potentiell allvarlig risk för djurs hälsa

En potentiell allvarlig risk för djurs hälsa i samband med användning av ett specifikt veterinärmedicinskt läkemedel kan i första hand anses föreligga under följande omständigheter:

- **Effekt:** De uppgifter som lämnats in till stöd för den eller de föreslagna indikationerna och målgrupperna samt den föreslagna doseringen (enligt förslag till märkning) utgör inte en hållbar vetenskaplig grund för påståendena om effekt. Tillräckliga bevis för bioekvivalens mellan generiska veterinärläkemedel och referensveterinärläkemedlet saknas.
- **Säkerhet:** Utvärderingen av de prekliniska studierna av toxicitet och säkerhetsfarmakologi, uppgifter om klinisk säkerhet och uppgifter om produkten efter det att den släppts ut på marknaden ger inte tillräckligt stöd för slutsatsen att alla eventuella säkerhetsaspekter för målarterna har beaktats på ett korrekt sätt i den föreslagna märkningen, eller så bedöms den absoluta risknivån för läkemedlet när det gäller den föreslagna användningen vara oacceptabel.
- **Kvalitet:** De föreslagna metoderna för produktion och kvalitetskontroll utgör ingen garanti för att det inte förekommer allvarligare brister i produktens kvalitet.

<sup>(1)</sup> **Acceptabelt dagligt intag (ADI):** uppskattad mängd rests substans, uttryckt som mikrogram eller milligram per kilo kroppsvikt, som kan förtäras dagligen under en livstid utan att utgöra någon uppskattbar hälsorisk (volym 8: Gränsvärden för högsta tillåtna restmängd (MRL) för rester av veterinärläkemedel i livsmedel av animaliskt ursprung <http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(2)</sup> **Högsta tillåtna restmängd (MRL):** högsta halt restmängd efter användning av ett veterinärläkemedel (uttryckt som mg/kg eller mg/kg färskvara) som av gemenskapen kan godtas att tillåtas i enlighet med dess lagstiftning eller anses vara godtagbar i eller på livsmedel enligt rådets förordning (EEG) nr 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(3)</sup> **Karenstid** (enligt definitionen i artikel 1.9 i direktiv 2001/82/EG i gällande lydelse): den period som under normala användningsbetingelser och i enlighet med bestämmelserna i direktivet måste förflyta från det att det veterinärmedicinska läkemedlet senast ges till djur till dess att livsmedel framställs från sådana djur, i syfte att skydda folkhälsan genom att garantera att dessa livsmedel inte innehåller några restmängder utöver de gränsvärden för restmängder av aktiva substanser som fastställs i förordning (EEG) nr 2377/90 (<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>)

- **Sammantagen risk/nytta:** Risk/nyttaförhållandet för produkten anses inte gynnsamt med tanke på typen av de risker som identifierats och den möjliga nyttan för den eller de föreslagna indikationerna och målarterna.
- **Produktinformation:** En potentiell allvarlig risk föreligger om informationen till professionella och icke-professionella användare inte i tillräcklig mån kan garantera att produkten används till djuret på ett ändamålsenligt och säkert sätt.

### 2.3. Potentiell allvarlig risk för miljön

De sökande skall skicka in en fullständig rapport där man kommer fram till en miljökonsekvensbedömning grundad på produktens egenskaper, eventuell miljöexponering, produktens öde i miljön och miljöeffekter samt riskhanteringsstrategier, vilket som är tillämpligt. Rapporten bör beakta användningsmönster, administreringsätt, utsöndring av den aktiva substansen och de viktigaste aktiva metaboliterna samt kassering av produkten.

Efter riskbedömningen enligt internationellt överenskomna riktlinjer<sup>(1)</sup> föreligger en potentiell allvarlig risk för miljön om

- en större risk för en eller flera delar av miljön (t.ex. luft, vatten, mark) har identifierats, med beaktande av olika miljöförhållanden (t.ex. klimat och geohydrologi) i medlemsstaterna, och om
- den (de) inte kan mildras genom några riskhanteringsstrategier som garanterar att ingen oacceptabel risk är förenad med användning och kassering av denna produkt.

Rent allmänt måste alla betydande invändningar vara vetenskapligt motiverade och beakta typ och grad av eventuella negativa följder, omfattningen av de föreliggande riskerna, veterinärläkemedlets positiva effekter och möjligheten till eventuella riskreducerande åtgärder. Den medlemsstat som har för avsikt att vägra en ansökan om godkännande för försäljning av veterinärläkemedlet bör kunna bestyrka skälen när ärendet tas upp i samordningsgruppen, och, om det förfarandet misslyckas, i ett skiljeförfarande. Detta skulle också omfatta all befintlig kunskap om substansen och specifika risker i den berörda medlemsstaten som inte behandlas i dokumentationen av läkemedlet eller i referensmedlemsstatens utredningsprotokoll, och som inte anges i produktresumén i samband med förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarandet.

Medlemsstaterna har enats om gemensamma regler och riktlinjer för tillverkning, kvalitetskontroll, utvärdering av läkemedelseffekt och läkemedelssäkerhet samt för kvalitetssäkring och märkning. Dessa vetenskapliga riktlinjer ger en vägledning för den allmänna bedömningen av en ansökan. Olika tolkningar kan emellertid inte uteslutas utifrån vissa givna uppgifter. Bristande överensstämmelse med de vetenskapliga riktlinjerna under dessa omständigheter behöver dock inte automatiskt medföra en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön utom om de uppfyller villkoren i avsnitt 2 i de här riktlinjerna.

Invändningar på grund av en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön kan inte rättfärdigas genom skillnader i nationella administrativa eller vetenskapliga krav, eller nationell praxis, såvida inte villkoren i artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG uppfylls.

GD Näringsliv kommer att offentliggöra en förteckning över exempel när det gäller ovanstående definitioner av situationer som normalt sett inte borde betraktas som grund för en "potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön". Förteckningen kommer att uppdateras mot bakgrund av erfarenheter från det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande.

---

<sup>(1)</sup> CVMP Anmärkning: Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller GMO och inte är immunologiska preparat (EMEA/CVMP/055/96-slutlig), Riktlinjer för miljöriskbedömning för veterinärmedicinska läkemedel fas I och II (CVMP/VICH/592/98-slutlig, CVMP/VICH/790/03-slutlig, <http://www.emea.eu.int>).