

**Orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente a norma dell'articolo 33, paragrafi 1 e 2 della direttiva 2001/82/CE — marzo 2006**

(2006/C 132/08)

**1. Introduzione**

In conformità dell'articolo 33, paragrafo 2 della direttiva 2001/82/CE, quale modificata <sup>(1)</sup>, l'obiettivo dei presenti orientamenti è definire in modo più preciso i casi eccezionali in cui uno Stato membro nel corso di una procedura di mutuo riconoscimento a norma dell'articolo 32, paragrafo 2 o di una procedura decentrata di cui all'articolo 32, paragrafo 3 può rifiutare di riconoscere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una valutazione positiva a causa di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente.

Se almeno uno degli Stati membri <sup>(2)</sup> interessati dalla richiesta di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un altro Stato membro non può approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo a causa di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente di cui all'articolo 33, paragrafo 1 della direttiva 2001/82/CE, tale Stato membro fornisce una motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente.

Poiché la stessa legislazione farmaceutica è alla base della procedura di autorizzazione di tutti gli Stati membri e poiché in tutti gli Stati membri sono in vigore le stesse norme giuridiche di qualità, sicurezza ed efficacia, l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da uno Stato membro in linea di principio dovrebbe essere riconosciuta da altri Stati membri.

Nell'ambito della **procedura di mutuo riconoscimento** di cui all'articolo 32, paragrafo 2 della direttiva 2001/82/CE lo Stato membro di riferimento valuta i dati contenuti nel fascicolo e rilascia un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio, purché il rapporto rischi/benefici sia considerato favorevole, la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto siano sufficientemente garantite e non sussistano altre ragioni per rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 30 della direttiva citata. Nella procedura di mutuo riconoscimento lo Stato membro di riferimento deve presentare una relazione di valutazione sufficientemente dettagliata per spiegare allo Stato membro interessato la ragione per cui il rapporto rischi/benefici è considerato favorevole, nonché il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo.

Nell'ambito della **procedura decentrata** di cui all'articolo 32, paragrafo 3 della direttiva 2001/82/CE al momento della domanda non viene presupposta alcuna precedente procedura nazionale né il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Dopo aver ricevuto una domanda valida lo Stato membro di riferimento è tenuto ad elaborare entro 120 giorni un progetto di relazione di valutazione, nonché una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di foglietto illustrativo e di etichettatura.

All'articolo 33, paragrafo 1 della direttiva 2001/82/CE viene descritta la procedura da seguire se uno degli Stati membri interessati non può approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo elaborati dallo Stato membro di riferimento. L'articolo 33, paragrafo 1 contiene un riferimento all'articolo 32, paragrafo 4, che a sua volta rimanda ai paragrafi 2 e 3 dell'articolo 32. Tali articoli riguardano sia la procedura di mutuo riconoscimento sia la procedura decentrata. Le ragioni di rifiuto sono quindi identiche, indipendentemente dal fatto che lo Stato membro esamini una relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo elaborati dallo Stato membro di riferimento nel contesto della procedura di mutuo riconoscimento oppure un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo redatti nell'ambito di una procedura decentrata.

L'**obiettivo** dei presenti orientamenti è definire i casi eccezionali in cui lo Stato membro interessato, a causa di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente, può rifiutare di riconoscere un'autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto di una procedura di mutuo riconoscimento, oppure un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo redatti dallo Stato membro di riferimento nell'ambito di una procedura decentrata. In tal modo dovrebbe inoltre essere possibile limitare il tipo e il numero di obiezioni sollevate dagli Stati membri, che è stato considerato uno dei principali ostacoli all'attuazione e all'efficace funzionamento della procedura di mutuo riconoscimento veterinario.

<sup>(1)</sup> Modificata dalla direttiva 2004/28/CE (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 58).

<sup>(2)</sup> Ai fini della presente comunicazione per Stati membri si intendono tutti i paesi dello Spazio economico europeo.

Lo Stato membro interessato che sollevi obiezioni a causa di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente deve inoltre fornire una giustificazione dettagliata e documentata che tenga conto delle definizioni seguenti.

A tale proposito occorre considerare che uno Stato membro chiamato ad approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo di un medicinale veterinario, presentati dallo Stato membro di riferimento, svolge un ruolo diverso rispetto a quando è l'unico paese a rilasciare un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio relativa a un medicinale veterinario per il quale non è ancora stata presentata una domanda di autorizzazione in un altro Stato membro della Comunità, ossia rispetto al ruolo dello Stato membro di riferimento.

In quest'ultimo caso spetta interamente allo Stato membro determinare il contenuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario in conformità della direttiva 2001/82/CE. Nel primo caso invece, l'autorizzazione/valutazione effettuata dallo Stato membro di riferimento dovrebbe di norma essere riconosciuta, perciò il ruolo dello Stato membro interessato non è decidere se sia possibile migliorarla, ma piuttosto definire in modo chiaro e circostanziato perché la proposta di decisione relativa all'autorizzazione/valutazione presenta un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente.

## 2. Definizione di rischio potenziale grave

Per «**rischio**» s'intende di norma il prodotto dell'entità di un pericolo e la probabilità che l'evento pericoloso si verifichi. Il termine «rischio» relativo all'impiego di un medicinale veterinario è inoltre definito all'articolo 1, punto 19) della direttiva 2001/82/CE come «ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale per la salute animale o umana» e come «ogni rischio di effetti indesiderati sull'ambiente». Tale definizione è completata dal punto 20) della direttiva citata, in cui il rapporto rischi/benefici è definito una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale veterinario in relazione ai rischi di cui all'articolo 1, punto 19).

La direttiva 2001/82/CE non contiene una definizione di «rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente», ma autorizza la Commissione a formularne una. Pertanto si applica la seguente definizione:

per «**rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente**» s'intende una situazione in cui sussiste una notevole probabilità che un medicinale veterinario, nell'ambito dell'impiego proposto, costituisca un pericolo grave per la salute umana o animale o per l'ambiente, che non può essere prevenuto, eliminato o evitato.

In questo contesto per «**grave**» s'intende una situazione che provoca il decesso delle persone esposte o degli animali, o ne mette in pericolo la vita, comporta un'invalidità o un'incapacità significativa, un'anomalia congenita o un difetto alla nascita, richiede un ricovero ospedaliero o produce segni permanenti o duraturi, ovvero può verosimilmente causare tali effetti qualora il prodotto sia immesso nell'ambiente.

La valutazione di un «rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente» non può essere effettuata isolatamente, ma deve tener conto degli effetti terapeutici positivi del medicinale veterinario in questione. L'espressione «rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente» quale figura all'articolo 33, paragrafo 2 della direttiva 2001/82/CE va quindi intesa in connessione con la valutazione globale dei rischi/benefici del medicinale veterinario, considerando il tipo di rischi individuati per la salute umana o animale o per l'ambiente e i potenziali vantaggi delle indicazioni proposte per le specie interessate.

Per giustificare un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente non basta richiamarsi solo a una delle situazioni descritte nelle seguenti sezioni. In ogni singolo caso occorre dimostrare, sulla base di una precisa giustificazione scientifica, che sussiste un rischio potenziale grave secondo l'accezione comune del termine.

## 2.1. Rischio potenziale grave per la salute umana

### 2.1.1. Rischio potenziale grave per i consumatori

I consumatori di prodotti animali non dovrebbero essere esposti a rischi indebiti ed evitabili legati al consumo di alimenti di origine animale. Al fine di garantire la sicurezza dei consumatori occorre effettuare una valutazione della sicurezza dei residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive contenute nei medicinali veterinari destinati ad animali da produzione alimentare a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio. Tale valutazione è basata sulla definizione della dose giornaliera accettabile <sup>(1)</sup>, da cui vengono derivati i limiti massimi di residui <sup>(2)</sup>.

Un rischio potenziale grave per i consumatori sussiste solo se il tempo di attesa <sup>(3)</sup>, definito in base ai risultati di adeguati studi sulla riduzione dei residui del medicinale veterinario, non garantisce con un sufficiente livello di certezza che le concentrazioni di residui negli alimenti ottenuti da animali trattati (carne, latte, uova e miele) sono inferiori alle concentrazioni massime consentite, comportando un eventuale superamento dei limiti massimi di residui.

### 2.1.2. Rischio potenziale grave per gli utilizzatori

Un potenziale pericolo per la salute umana (degli utilizzatori professionali e degli altri utilizzatori) va considerato grave e la possibilità che sussista effettivamente, nonostante le misure di gestione dei rischi, deve essere minima. Conseguenze (pericoli) rilevanti possono essere tollerate solo se gli strumenti e le modalità di somministrazione nonché le condizioni di utilizzo descritti nel riassunto delle caratteristiche del medicinale veterinario riducono il rischio per la salute umana a un livello accettabile in rapporto ai benefici previsti per gli animali.

Un rischio potenziale grave per gli utilizzatori sussiste solo se il grado a cui può essere ridotta l'esposizione degli utilizzatori, mediante una misura precauzionale singola o associata ad altre modalità di protezione, non è sufficiente a ridurre il rischio a un livello accettabile <sup>(4)</sup>.

## 2.2. Rischio potenziale grave per la salute animale

Si può ritenere che un medicinale presenti un rischio potenziale grave per la salute animale nei seguenti casi:

- **efficacia:** i dati presentati a sostegno dell'efficacia terapeutica nelle indicazioni relative alle specie interessate e nella posologia proposte (definite nell'etichettatura proposta) non costituiscono una solida giustificazione scientifica dell'efficacia dichiarata; oppure mancano prove adeguate della bioequivalenza di medicinali veterinari generici con il medicinale veterinario di riferimento;
- **sicurezza:** la valutazione della farmacologia preclinica di sicurezza o tossicità, dei dati di sicurezza clinica e dei dati successivi all'immissione in commercio non fornisce un sostegno adeguato alla conclusione secondo cui tutti i potenziali aspetti di sicurezza relativi alle specie interessate sono stati illustrati in modo appropriato e opportuno nell'etichettatura proposta, oppure il livello di rischio assoluto del medicinale è ritenuto inaccettabile per l'uso proposto;
- **qualità:** i metodi di produzione e di controllo della qualità proposti non possono escludere il manifestarsi di una rilevante insufficienza qualitativa del prodotto;

<sup>(1)</sup> **Dose giornaliera accettabile:** la stima del residuo (espressa in microgrammi o milligrammi per chilogrammo di peso corporeo) che può essere assunto quotidianamente nell'arco della vita, senza presentare rischi percettibili per la salute (*Volume 8: Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin* - Volume 8: definizione dei limiti massimi dei residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale <http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(2)</sup> **Limite massimo di residui:** la concentrazione massima di residui risultante dall'uso di un medicinale veterinario (espressa in mg/kg o µg/kg sulla base del peso vivo) che la Comunità può ammettere che sia consentita legalmente o riconosciuta accettabile negli o sugli alimenti a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(3)</sup> **Tempo di attesa** (quale definito all'articolo 1, punto 9 della direttiva 2001/82/CE, modificata): intervallo di tempo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario agli animali nelle normali condizioni d'uso e secondo le disposizioni della direttiva, e la produzione di alimenti da tali animali, per tutelare la salute pubblica, garantendo che detti prodotti non contengano residui in quantità superiore ai limiti massimi di residui di sostanze attive, come stabilito ai sensi del regolamento (CEE) n. 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(4)</sup> **CVMP Guideline on User Safety for Pharmaceutical Veterinary Medicinal Products** (EMEA/CVMP/543/03-FINAL - Orientamenti del comitato per i medicinali veterinari sulla sicurezza per gli utilizzatori di prodotti farmaceutici e medicinali veterinari <http://www.emea.eu.int>).

- **rapporto globale rischi/benefici:** il rapporto rischi/benefici relativo al prodotto non è ritenuto favorevole, tenendo conto della natura dei rischi individuati e dei potenziali benefici descritti nelle indicazioni proposte per le specie cui il medicinale è destinato;
- **informazioni sul prodotto:** un rischio potenziale grave sussiste se le informazioni destinate agli utilizzatori professionali e agli altri utilizzatori sono insufficienti ad assicurare un impiego sicuro del prodotto sull'animale.

### 2.3. Rischio potenziale grave per l'ambiente

I richiedenti sono tenuti a presentare una relazione completa conclusa da una valutazione dell'impatto ambientale (VIA) basata, se del caso, sulle caratteristiche del prodotto, sulla potenziale esposizione ambientale, sul destino e le conseguenze ambientali, nonché sulle strategie di gestione dei rischi. La relazione deve tener conto delle modalità d'impiego e di somministrazione del prodotto, dell'escrezione della sostanza attiva e dei principali metaboliti attivi, nonché delle modalità di eliminazione del prodotto.

In base alla valutazione dei rischi elaborata in orientamenti concordati a livello internazionale <sup>(1)</sup> un rischio potenziale grave per l'ambiente sussiste:

- se, considerando le diverse condizioni ambientali (quali clima, situazione geoidrologica) degli Stati membri, viene individuato un rischio significativo per uno o più comparti ambientali (per esempio, aria, acqua, suolo) e
- se tale rischio non può essere attenuato da alcuna strategia di gestione dei rischi atta a garantire che all'uso e all'eliminazione del prodotto non è associato alcun rischio inaccettabile.

Ogni obiezione significativa deve essere di norma giustificata scientificamente e prendere in considerazione la natura e il grado del pericolo, l'entità dei rischi, i benefici connessi all'uso del medicinale veterinario nonché la fattibilità e l'applicabilità di misure volte ad attenuare i rischi. Lo Stato membro che intende respingere la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario deve essere pronto a motivare le ragioni del rifiuto nell'ambito della procedura del gruppo di coordinamento e se tale approccio non ha successo nell'ambito di una procedura di arbitrato. La giustificazione deve inoltre riguardare le conoscenze attuali relative alla sostanza e i rischi specifici nello Stato membro interessato che non sono stati descritti nel fascicolo del medicinale veterinario o nella relazione di valutazione dello Stato membro di riferimento né figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto nel corso della procedura di mutuo riconoscimento o della procedura decentrata.

Gli Stati membri hanno accettato norme e orientamenti comuni sulla fabbricazione, sul controllo della qualità, sulla valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della qualità del medicinale veterinario e sull'etichettatura. Tali orientamenti scientifici costituiscono una guida per la valutazione di una domanda nel suo insieme, tuttavia non si possono escludere interpretazioni divergenti relative a un gruppo specifico di dati. Va riconosciuto che in simili casi la mancata conformità agli orientamenti scientifici può non comportare automaticamente un grave rischio per la salute umana o animale o per l'ambiente, a meno che non siano soddisfatte le condizioni di cui alla sezione 2 dei presenti orientamenti.

Ogni obiezione basata su un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente non può essere giustificata da differenze rispetto a prescrizioni amministrative o scientifiche nazionali o prassi nazionali interne, a meno che non siano soddisfatte le condizioni di cui all'articolo 33, paragrafo 1 della direttiva 2001/82/CE.

La DG Imprese e industria pubblicherà un elenco di esempi connessi alle definizioni di cui sopra e relativi a questioni che di norma non verrebbero considerate cause di un «rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente». L'elenco sarà aggiornato sulla base dell'esperienza acquisita nell'applicazione della procedura di mutuo riconoscimento e di quella decentrata.

---

<sup>(1)</sup> Nota orientativa del comitato per i medicinali veterinari (CVMP): *Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO Containing and Immunological Products* (EMEA/CVMP/055/96-FINAL – Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari diversi dai prodotti contenenti OGM e ad azione immunologica) *Guidelines on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – phase I and II* (CVMP/VICH/592/98-FINAL CVMP/VICH/790/03-FINAL – Orientamenti sulla valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari, fase I e II <http://www.emea.eu.int>).