

Wytyczne dotyczące definicji potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego w kontekście art. 33 ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/82/WE — marzec 2006 r.

(2006/C 132/08)

1. Wprowadzenie

W oparciu o zmieniony art. 33 ust. 2 Dyrektywy 2001/82/WE⁽¹⁾, zadaniem niniejszych wytycznych jest bardziej szczegółowe określenie, w jakich wyjątkowych przypadkach zainteresowane państwo członkowskie może, w ramach procedury wzajemnego uznania określonej w art. 32 ust. 2 lub procedury zdecentralizowanej określonej w art. 32 ust. 3, odmówić uznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozytywnej oceny ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego.

W przypadku, gdy przynajmniej jedno zainteresowane państwo członkowskie⁽²⁾, które zostało wezwane do wzajemnego uznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez inne państwo członkowskie, nie może zatwierdzić raportu oceniającego, charakterystyki produktu, etykiety oraz ulotki dołączanej do opakowania ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego, jak stanowi art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE, przedstawia ono referencyjnemu państwu członkowskiemu, innym zainteresowanym państwom członkowskim oraz wnioskodawcy szczegółowe wyjaśnienia odnośnie do powodów przyjęcia takiego stanowiska.

Jako że prawodawstwo farmaceutyczne Wspólnoty stanowi podstawę procesu zatwierdzania we wszystkich państwach członkowskich i wszystkie państwa członkowskie mają te same normy prawne dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez jedno państwo członkowskie powinno na ogół być uznawane przez pozostałe państwa członkowskie

Zgodnie z art. 32 ust. 2 dyrektywy 2001/82/WE, w ramach **procedury wzajemnego uznania** referencyjne państwo członkowskie ocenia dokumentację i wydaje krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem że stosunek ryzyka do korzyści jest uznany za pozytywny, a jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego zostały odpowiednio zapewnione i nie podano innych lub dalszych powodów odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/82/WE. W procesie wzajemnego uznania referencyjne państwo członkowskie przedstawia raport oceniający, który zawiera szczegółowe informacje umożliwiające wyjaśnienie zainteresowanemu państwu członkowskiemu, dlaczego stosunek ryzyka do korzyści uznaje się za pozytywny, jak również charakterystykę produktu, etykietę oraz ulotkę dołączaną do opakowania.

W przypadku **procedury zdecentralizowanej**, zgodnie z art. 32 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE, nie przewiduje się wcześniejszej procedury krajowej oraz nie istnieje aktualne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Po otrzymaniu ważnego wniosku referencyjne państwo członkowskie ma obowiązek opracować w ciągu 120 dni projekt raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania.

Artykuł 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE opisuje procedurę, której należy przestrzegać w przypadku, gdy zainteresowane państwo członkowskie nie może zatwierdzić raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania opracowanych przez referencyjne państwo członkowskie. Artykuł 33 ust. 1 odnosi się do art. 32 ust. 4, który z kolei odnosi się do art. 33 ust. 2 i 3. Artykuły te dotyczą procedury wzajemnego uznania i procedury zdecentralizowanej. W związku z powyższym, powody odmowy pozostają te same bez względu na to, czy zainteresowane państwo członkowskie dokonuje oceny raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania opracowanych przez referencyjne państwo członkowskie w ramach procedury wzajemnego uznania, czy też dokonuje oceny projektów raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania w ramach procedury zdecentralizowanej.

Zakres niniejszych wytycznych obejmuje określenie, w jakich wyjątkowych przypadkach zainteresowane państwo członkowskie może ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego odmówić uznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury wzajemnego uznania, lub odmówić uznania projektów raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania opracowanych przez referencyjne państwo członkowskie w ramach procedury zdecentralizowanej. W wyniku powyższego ograniczone zostaną jednocześnie rodzaj i liczba zastrzeżeń zgłaszanych przez państwa członkowskie, uznawanych za jedną z głównych przeszkód dla atrakcyjności i skutecznego działania procedury wzajemnego uznania w dziedzinie weterynarii.

⁽¹⁾ Zmieniony dyrektywą 2004/28/WE; Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 58.

⁽²⁾ W niniejszym kontekście, określenie „państwa członkowskie” odnosi się do wszystkich państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

Dodatkowo zainteresowane państwo członkowskie, które zgłasza zastrzeżenia ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego, przedstawi szczegółowe i uzasadnione wyjaśnienie.

W tym kontekście należy uznać, że państwo członkowskie odgrywa inną rolę w przypadku wezwania do zatwierdzenia raportu oceniającego, charakterystyki produktu oraz etykiety i ulotki dołączanej do opakowania weterynaryjnego produktu leczniczego przekazanych mu przez referencyjne państwo członkowskie oraz w przypadku, kiedy jest ono jedynym państwem, które wydaje krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego, co do którego nie sporządzono jeszcze wniosku o wydanie pozwolenia w innym państwie członkowskim Wspólnoty, lub kiedy jest ono referencyjnym państwem członkowskim.

W drugim przypadku, państwo członkowskie jest w pełni upoważnione do określenia treści pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE. Natomiast w pierwszym przypadku należy zazwyczaj uznać pozwolenie/ocenę dokonaną przez referencyjne państwo członkowskie, dlatego zadaniem zainteresowanych państw członkowskich nie jest zdecydowanie, czy pozwolenie/ocenę można poprawić, ale raczej stwierdzenie w jasny i uzasadniony sposób, dlaczego proponowana decyzja w sprawie pozwolenia/oceny stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

2. Definicja potencjalnego poważnego zagrożenia

„**Zagrożenie**” definiuje się na ogół jako iloczyn rozmiaru ryzyka i prawdopodobieństwa jego wystąpienia. Termin „zagrożenie” w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego definiuje się ponadto w art. 1 ust. 19 dyrektywy 2001/82/WE jako „jakiegokolwiek ryzyko odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych w kwestii zdrowia zwierząt i ludzi oraz ryzyko niepożądanego wpływu na środowisko naturalne”. Definicja ta jest uzupełniona przez art. 1 ust. 20 dyrektywy, określający stosunek ryzyka do korzyści jako ocenę pozytywnych efektów terapeutycznych weterynaryjnego produktu leczniczego w odniesieniu do ryzyka określonego w art. 1 ust. 19.

Dyrektywa 2001/82/WE nie zawiera definicji „potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego”, ale upoważnia do tego Komisję. Dlatego stosuje się następującą definicję:

„**Potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego**” definiuje się jako sytuację, gdzie istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że poważne zagrożenie spowodowane przez stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego wywrze wpływ na zdrowie ludzi lub zwierząt lub na środowisko naturalne i nie można mu zapobiec, ograniczyć lub uniknąć.

„**Poważne**” w tym kontekście oznacza zagrożenie, które może spowodować zgon, zagrożenie życia, znaczne inwalidztwo lub niesprawność, wadę wrodzoną/okołoporodową lub hospitalizację lub trwałe lub przedłużone objawy u ludzi lub zwierząt, lub też może realnie wywołać te skutki w przypadku dostania się produktu do środowiska naturalnego.

Oceny „potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego” nie można dokonać w odizolowaniu, powinna ona bowiem uwzględniać pozytywne skutki terapeutyczne danego weterynaryjnego produktu leczniczego. W związku z powyższym, określenie „potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego” użyte w art. 33 ust. 2 dyrektywy 2001/82/WE należy rozumieć jako odnoszące się do całkowitej oceny ryzyka i korzyści weterynaryjnego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę charakter rozpoznanego zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego oraz potencjalne korzyści proponowanych wskazań dla docelowych gatunków.

W celu uzasadnienia potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego nie wystarczy odnieść się tylko do jednej z sytuacji wspomnianych w poniższych sekcjach. W każdym przypadku należy wykazać na podstawie szczegółowego naukowego uzasadnienia, że istnieje potencjalne poważne zagrożenie.

2.1. Potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi

2.1.1. Potencjalne poważne zagrożenie dla konsumenta

Konsument produktów zwierzęcych nie powinien być narażony na niepotrzebne, możliwe do uniknięcia ryzyko podczas konsumpcji środków spożywczych pochodzenia zwierzęcego. W celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów należy dokonać oceny bezpieczeństwa pozostałości wszystkich farmakologicznie czynnych substancji zawartych w weterynaryjnych produktach leczniczych przeznaczonych dla zwierząt hodowanych w celu produkcji żywności, zgodnie z rozporządzeniem Rady (EWG) nr 2377/90. Ocena ta jest oparta na określeniu dopuszczalnego dziennego pobrania (ADI) ⁽¹⁾, na podstawie którego określa się maksymalne poziomy pozostałości (MRL) ⁽²⁾.

Potencjalne poważne zagrożenie dla konsumenta istnieje tylko wtedy, gdy okres wycofania ⁽³⁾ określony na podstawie wyników odpowiednich badań zużycia pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego nie zapewnia w sposób wystarczający, że zawartość pozostałości w środkach spożywczych pochodzących z leczonych zwierząt (mięso, mleko, jaja i miód) nie przekracza dozwolonej zawartości, powodując tym samym możliwe przekroczenie maksymalnych poziomów pozostałości.

2.1.2. Potencjalne poważne zagrożenie dla użytkownika

Potencjalne znaczne zagrożenie dla zdrowia ludzi (użytkowników profesjonalnych i nieprofesjonalnych) należy uważać za poważne, a prawdopodobieństwo jego rzeczywistego wystąpienia, po podjęciu środków zarządzania zagrożeniem, musi być minimalne. Znaczące skutki (ryzyko) mogą być tolerowane jedynie w przypadku, gdy sposób i metody podawania jak również warunki stosowania, opisane w charakterystyce weterynaryjnego produktu leczniczego, ograniczają zagrożenie dla zdrowia ludzi do akceptowanego poziomu w stosunku do spodziewanych korzystnych skutków dla zwierzęcia.

Potencjalne poważne zagrożenie dla użytkownika istnieje tylko, gdy stopień w jakim narażenie użytkownika może być ograniczone poprzez zastosowanie środków zapobiegawczych, samych lub w połączeniu z innymi metodami ochronnymi, nie jest wystarczający do zmniejszenia zagrożenia do poziomu akceptowanego ⁽⁴⁾.

2.2. Potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt

Należy uznać, że potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt w związku z określonym weterynaryjnym produktem leczniczym istnieje głównie w następujących okolicznościach:

- **Skuteczność:** dane przedłożone na poparcie skuteczności terapeutycznej w proponowanych wskazaniach, gatunku docelowym i dawkowaniu (określonych na proponowanej etykiecie) nie zapewniają wiarygodnego naukowego uzasadnienia twierdzeń o skuteczności lub nie istnieją wystarczające dowody na równoważność biologiczną generycznych weterynaryjnych produktów leczniczych z referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym.
- **Bezpieczeństwo:** ocena danych przedklinicznych w zakresie toksyczności i bezpieczeństwa farmakologii, danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu nie jest wystarczająca dla poparcia wniosku, że proponowana etykieta w odpowiedni i adekwatny sposób odnosi się do potencjalnych kwestii bezpieczeństwa gatunku docelowego; lub bezwzględny poziom ryzyka produktu leczniczego, biorąc pod uwagę planowane stosowanie, uważa się za niedopuszczalny.
- **Jakość:** proponowane metody produkcji i kontroli jakości nie gwarantują, że nie wystąpi znaczący spadek jakości produktu.

⁽¹⁾ **Dopuszczalne dzienne pobranie (ADI):** określenie ilości pozostałości, wyrażonej w mikrogramach lub miligramach na kilogram masy ciała, która może być przyjęta dziennie przez okres życia nie powodując zauważalnego zagrożenia dla zdrowia (Tom 8: określanie maksymalnych poziomów pozostałości (MRL) weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego <http://pharmacos.eudra.org>).

⁽²⁾ **Maksymalne poziomy pozostałości (MRL):** maksymalna zawartość pozostałości, wynikająca z zastosowania weterynaryjnego produktu leczniczego (wyrażona w mg/kg lub mg/kg wagi w stanie surowym), która może być przyjęta przez Wspólnotę jako prawnie dozwolona lub uznana za akceptowaną w żywności zgodnie z rozporządzeniem rady (EWG) nr 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽³⁾ **Okres wycofania** (zdefiniowany w art. 1 pkt 9 zmienionej dyrektywy 2001/82/WE): okres wymagany pomiędzy ostatnim podaniem zwierzętom weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach podawania i zgodnie z tą dyrektywą a produkcją środków spożywczych z tych zwierząt, w celu ochrony zdrowia publicznego poprzez zapewnienie, że takie środki spożywcze nie zawierają pozostałości w ilościach przekraczających maksymalne limity pozostałości, ustanowione w zastosowaniu rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽⁴⁾ Wytyczne dotyczące bezpieczeństwa użytkowników farmaceutycznych weterynaryjnych produktów leczniczych CVMP (EMEA/CVMP/543/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>)

- **Całkowity stosunek ryzyka do korzyści:** stosunek ryzyka do korzyści wynikających ze stosowania produktu nie jest pozytywny, ze względu na charakter rozpoznanego ryzyka oraz potencjalne korzyści w proponowanych wskazaniach i gatunku docelowym.
- **Informacje o produkcie:** potencjalne poważne zagrożenie istnieje, gdy informacja dla użytkowników profesjonalnych i nieprofesjonalnych jest niewystarczająca do zapewnienia odpowiedniego i bezpiecznego stosowania produktu u zwierząt.

2.3. Potencjalne poważne zagrożenie dla środowiska naturalnego

Wnioskodawcy mają obowiązek przedłożyć kompletne sprawozdanie zakończone oceną oddziaływania na środowisko, w oparciu o charakterystykę produktu, narażenie środowiska, zachowanie się w środowisku i jego skutki, oraz stosowne strategie zarządzania zagrożeniem. Sprawozdanie powinno brać pod uwagę sposób stosowania, podawanie produktu, wydalanie substancji czynnej i głównych aktywnych metabolitów jak również usuwanie produktu.

Po dokonaniu oceny zagrożenia zgodnie z ustalonymi międzynarodowymi wytycznymi⁽¹⁾, potencjalne poważne zagrożenie dla środowiska istnieje w przypadku:

- rozpoznania znacznego zagrożenia dla jednej lub więcej części środowiska (np. powietrze, woda, gleba), biorąc pod uwagę różne warunki środowiskowe (np. klimat, geohydrologię) w państwach członkowskich
- oraz gdy nie można mu zapobiec poprzez zastosowanie strategii zarządzania zagrożeniem zapewniając, że ze stosowaniem i usunięciem tego produktu nie wiąże się niedopuszczalne ryzyko.

Na ogół wszelkie znaczące zastrzeżenia należy uzasadnić naukowo, biorąc pod uwagę charakter i stopień zagrożenia, jego zakres, korzyści wynikające ze stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych oraz możliwość i praktyczność podjęcia środków mających na celu zminimalizowanie zagrożenia. Państwo członkowskie, które zamierza odmówić wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego powinno być gotowe uzasadnić powody odmowy w ramach procedury grupy koordynacyjnej, a w przypadku niepowodzenia, w ramach procedury arbitrażowej. Obejmuje to również wszelką wiedzę na temat substancji i określonych zagrożeń w zainteresowanym państwie członkowskim, nieujęta w dokumentacji weterynaryjnego produktu leczniczego lub raporcie oceniającym referencyjnego państwa członkowskiego ani w charakterystyce produktu podczas procedury wzajemnego uznania lub procedury zdecentralizowanej.

Państwa członkowskie przyjęły wspólne zasady i wytyczne dotyczące produkcji, kontroli jakości, oceny skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego, oceny bezpieczeństwa oraz zapewnienia jakości i etykietowania. Niniejsze wytyczne naukowe stanowią ogólną wskazówkę oceny wniosku. Nie należy jednak wykluczyć różnych interpretacji w przypadku określonego zestawu danych. Należy zauważyć, że w tych okolicznościach brak zgodności z wytycznymi naukowymi nie powoduje automatycznie powstania poważnego zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego, chyba że spełnione zostały warunki określone w sekcji 2 niniejszych wytycznych.

Wszelkie zastrzeżenia ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego nie mogą być uzasadnione różnicami w krajowych wymogach administracyjnych lub naukowych lub krajowej polityce wewnętrznej, chyba że spełniono warunki art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE.

Dyrekcja Generalna ds. Przedsiębiorstw i Przemysłu opublikuje odnoszący się do powyższych definicji wykaz przykładów kwestii, które zazwyczaj nie zostałyby uznane za „potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego”. Wykaz ten będzie uaktualniany w oparciu o doświadczenie zdobyte w ramach procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznania.

⁽¹⁾ Wytyczne CVMP: Ocena zagrożenia dla środowiska stwarzanego przez weterynaryjne produkty lecznicze z wyjątkiem produktów zawierających GMO i produktów immunologicznych (EMEA/CVMP/055/96-FINAL). Wytyczne dotyczące oceny oddziaływania na środowisko weterynaryjnych produktów leczniczych – faza I i II (CVMP/VICH/592/98-FINAL CVMP/VICH/790/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>)