

**Directriz sobre la definición de riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente en el contexto del artículo 33, apartados 1 y 2, de la Directiva 2001/82/CE — Marzo de 2006**

(2006/C 132/08)

## 1. Introducción

Con arreglo al artículo 33.2 de la Directiva 2001/82/CE modificada <sup>(1)</sup>, el objeto de la presente directriz consiste en detallar en qué casos excepcionales un Estado miembro afectado, en el marco de un procedimiento de reconocimiento mutuo, según el artículo 32.2, o en el marco de un procedimiento descentralizado, conforme al artículo 32.3, puede denegar el reconocimiento de una autorización de comercialización o una evaluación positiva basándose en un riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente.

Conforme al artículo 33.1 de la Directiva 2001/82/CE, cuando se solicite a un Estado miembro <sup>(2)</sup> que reconozca una autorización de comercialización concedida por otro Estado miembro y no pueda aprobar el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto debido a un riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente, motivará su decisión de forma detallada y comunicará sus razones al Estado miembro de referencia, a los otros Estados miembros interesados y al solicitante.

Como la misma legislación en el ámbito farmacéutico constituye la base del proceso de autorización en todos los Estados miembros y todos los Estados miembros tienen las mismas normas jurídicas de calidad, seguridad y eficacia, las autorizaciones de comercialización concedidas por un Estado miembro deberían ser reconocidas en general por los demás Estados miembros.

Con arreglo al artículo 32.2 de la Directiva 2001/82/CE, en el **procedimiento de reconocimiento mutuo**, el Estado miembro de referencia evaluará los datos del expediente y concederá una autorización de comercialización nacional, siempre que la relación beneficio-riesgo del producto se considere favorable y la calidad, seguridad y eficacia del medicamento esté suficientemente garantizada y no se den otras razones para la denegación de la autorización de comercialización conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/82/CE. En el procedimiento de reconocimiento mutuo, el Estado miembro de referencia debe proporcionar un informe de evaluación suficientemente detallado para explicar al Estado miembro afectado por qué la relación beneficio-riesgo es considerada favorable, junto con el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados.

Conforme al artículo 32.3 de la Directiva 2001/82/CE, en el **procedimiento descentralizado** no se ha incoado el procedimiento nacional previo y en ese momento no existe autorización de comercialización alguna. Tras la recepción de una solicitud válida, el Estado miembro de referencia debe elaborar en un plazo de ciento veinte días un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de resumen de las características del producto y un proyecto de etiquetado y de prospecto.

En el artículo 33.1 de la Directiva 2001/82/CE se describe el procedimiento que debe seguirse si un Estado miembro afectado no puede aprobar el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto elaborados por el Estado miembro de referencia. En el artículo 33.1 se hace referencia al artículo 32.4, que, a su vez, remite al artículo 32, apartados 2 y 3. Estos artículos se refieren tanto al procedimiento de reconocimiento mutuo como al descentralizado. Por tanto, las razones de la denegación son las mismas independientemente de si el Estado miembro afectado evalúa el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto del Estado miembro de referencia en un procedimiento de reconocimiento mutuo o un proyecto de informe de evaluación, de resumen de las características del producto, de etiquetado y de prospecto en un procedimiento descentralizado.

El **ámbito** de la presente directriz consiste en definir en qué casos excepcionales un Estado miembro afectado puede denegar el reconocimiento de una autorización de comercialización en un procedimiento de reconocimiento mutuo, o no puede aprobar un proyecto de informe de evaluación, de resumen de las características del producto, de etiquetado y de prospecto del Estado miembro de referencia en un procedimiento descentralizado por razones de riesgo grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente. Como consecuencia, con ello también se limita la variedad y el número de objeciones planteadas por los Estados miembros, lo que ha sido considerado uno de los obstáculos principales para que el procedimiento de reconocimiento mutuo en el ámbito veterinario sea atractivo y funcione eficientemente.

<sup>(1)</sup> Modificada por la Directiva 2004/28/CE, DO L 136 de 30.4.2004, p. 58.

<sup>(2)</sup> En este contexto, «Estados miembros» se refiere a todos los países del Espacio Económico Europeo.

Además, el Estado miembro afectado debe proporcionar una justificación detallada y fundada al plantear objeciones basadas en un riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente teniendo en cuenta las definiciones que figuran más adelante.

En este contexto, debe considerarse que un Estado miembro desempeña una función distinta cuando se le pide que apruebe el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto de un medicamento veterinario que le ha presentado el Estado miembro de referencia y cuando es el único que concede una autorización de comercialización nacional de un medicamento veterinario cuya autorización aún no ha sido solicitada en otro Estado miembro de la Comunidad, o cuando es él mismo el Estado miembro de referencia.

En este último caso, el Estado miembro tiene plena potestad para determinar el contenido de la autorización de comercialización del medicamento veterinario con arreglo a la Directiva 2001/82/CE. Por el contrario, en el primer caso, se debería reconocer normalmente la autorización o evaluación del Estado miembro de referencia, de manera que no corresponde a los Estados miembros afectados decidir si ésta puede mejorarse o no, sino determinar claramente y argumentar sólidamente por qué la autorización o evaluación propuesta supone un riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente.

## 2. Definición de riesgo potencial grave

En general, se entiende por «**riesgo**» el producto de la dimensión de un peligro y la probabilidad de que éste se produzca. El término «riesgo» en relación con el uso de un medicamento veterinario aparece definido en el artículo 1, punto 19, de la Directiva 2001/82/CE como «cualquier riesgo relativo a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario por lo que respecta a la salud humana y la sanidad animal» y «cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente». Esta definición se completa mediante el artículo 1, punto 20, de dicha Directiva, en la que se define la relación beneficio-riesgo como una evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento veterinario en relación con los riesgos definidos en el artículo 1, punto 19.

En la Directiva 2001/82/CE no se define el concepto de «riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente», pero se autoriza a la Comisión a hacerlo. Por tanto, la siguiente definición será de aplicación:

Se entiende por «**riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente**», aquella situación en la que existe una probabilidad significativa de que un peligro grave resultante del uso de un medicamento veterinario afecte a la salud humana o animal o al medio ambiente, y que no se pueda prevenir, revertir o evitar.

Se entiende por «**grave**», en este contexto, el peligro que pueda ocasionar la muerte, poner en peligro la vida, ocasionar una invalidez o una incapacidad significativa, o producir una anomalía o malformación congénita, la hospitalización o signos permanentes o prolongados en las personas o animales expuestos, o que pueda causar de modo realista estos efectos cuando el producto pasa al medio ambiente.

La evaluación de un «riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente» no puede efectuarse aisladamente, sino que debe tener en cuenta los efectos terapéuticos positivos del medicamento veterinario de que se trate. Por tanto, el término «riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente» utilizado en el artículo 33.2 de la Directiva 2001/82/CE debe entenderse como relacionado con la evaluación global de los riesgos y beneficios del medicamento veterinario, teniendo en cuenta la naturaleza de los riesgos identificados para la salud humana o animal o para el medio ambiente y el beneficio potencial de las indicaciones propuestas para las especies destinatarias.

Para justificar un riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente, no basta con tan sólo referirse a una de las situaciones que se mencionan en los puntos siguientes. Es necesario demostrar en cada caso, a partir de una justificación científica y detallada, que se plantea en general un riesgo potencial grave con arreglo a su definición general.

## 2.1. Riesgo potencial grave para la salud humana

### 2.1.1. Riesgo potencial grave para los consumidores

Los consumidores de productos animales no deben estar expuestos a riesgos indebidos y evitables al consumir alimentos de origen animal. Para garantizar la seguridad de los consumidores, se debe evaluar la seguridad de los residuos de todas las sustancias farmacológicamente activas contenidas en los medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos conforme al Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo. Dicha evaluación se basa en la determinación de la ingesta diaria aceptable <sup>(1)</sup> (IDA), en la que se basan, a su vez, los límites máximos de residuos <sup>(2)</sup> (LMR).

Sólo existe un riesgo potencial grave para los consumidores si el tiempo de espera <sup>(3)</sup>, determinado a partir de los resultados de los estudios de depleción de los residuos de un medicamento veterinario, no proporciona un grado suficiente de garantía de que las concentraciones de residuos en los alimentos derivados de los animales tratados (carne, leche, huevos, miel) no superan las concentraciones permitidas, provocando una posible superación de los límites máximos de residuos.

### 2.1.2. Riesgo potencial grave para los usuarios

El peligro potencial importante para la salud humana (usuario profesional y no profesional) debe considerarse grave y la probabilidad de que se produzca en la práctica debe ser mínima, a raíz de las medidas de gestión de riesgos. Sólo se pueden tolerar efectos (peligros) importantes si los dispositivos y métodos de administración y las instrucciones de uso, descritas en el resumen de características del medicamento veterinario, reducen el riesgo para la salud humana a un nivel aceptable respecto de los beneficios previstos para el animal.

Sólo existe un riesgo potencial grave para los usuarios si el grado de reducción de la exposición del usuario mediante una medida cautelar, sola o con otros métodos de protección, no basta para reducir el riesgo a un nivel aceptable <sup>(4)</sup>.

## 2.2. Riesgo potencial grave para la salud animal

Puede considerarse principalmente que existe un riesgo potencial grave para la salud animal en relación con un medicamento veterinario concreto en las circunstancias siguientes:

- **Eficacia:** los datos presentados para apoyar la eficacia terapéutica en las indicaciones propuestas, las especies destinatarias y la dosificación propuesta (como figuran en la propuesta de etiquetado) no proporcionan una justificación científica sólida de su eficacia declarada o faltan pruebas adecuadas de bioequivalencia demostrada por los medicamentos genéricos veterinarios con respecto al medicamento de referencia.
- **Seguridad:** la evaluación de la farmacología preclínica en cuanto a la toxicidad o seguridad, los datos clínicos sobre la seguridad y los datos posteriores a la comercialización no respaldan adecuadamente la conclusión de que todas las posibles cuestiones de seguridad para la especie destinataria se han tratado adecuadamente en el etiquetado propuesto o el nivel absoluto de riesgo procedente del medicamento, en el contexto de su uso indicado, se considera inaceptable.
- **Calidad:** los métodos de producción y control de calidad propuestos no pueden garantizar que no se producirá una deficiencia importante en la calidad del producto.

<sup>(1)</sup> **Ingesta diaria aceptable (IDA):** estimación de los residuos, expresada en microgramos o miligramos por kilogramo de peso corporal, que puede ingerirse diariamente durante la vida sin riesgo apreciable para la salud (Volume 8: Establishment of maximum residue limits [MRLs] for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin <http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(2)</sup> **Límites máximos de residuos (LMR):** concentración máxima de residuos resultante del uso de un medicamento veterinario (expresada en mg/kg o µg/kg sobre la base del peso en fresco) que la Comunidad puede aceptar como legalmente permitida o reconocer como aceptable en los alimentos conforme al Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo (<http://pharmacos.eudra.org>).

<sup>(3)</sup> **Tiempo de espera** (según el artículo 1, punto 9, de la Directiva 2001/82/CE, modificada): período de tiempo necesario entre la última administración de un medicamento veterinario a un animal, en las condiciones normales de empleo y según lo dispuesto en la Directiva, y la obtención de productos alimenticios de dicho animal, a fin de proteger la salud pública, garantizando que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos de residuos de sustancias activas fijados de conformidad con el Reglamento (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 <http://www.emea.eu.int>).

- **Relación global beneficio-riesgo:** la relación beneficio-riesgo del producto no se considera favorable, habida cuenta de la naturaleza de los riesgos identificados y el beneficio potencial en las indicaciones propuestas y en las especies destinatarias.
- **Información sobre el medicamento:** existe un riesgo potencial grave si la información para el usuario profesional y no profesional es insuficiente para garantizar un uso adecuado y seguro del producto en el animal.

### 2.3. Riesgo potencial grave para el medio ambiente

Los solicitantes deben presentar un informe completo que concluya con una evaluación del impacto ambiental basada en las características del producto, su exposición ambiental potencial, el destino y los efectos en el medio ambiente así como estrategias de gestión del riesgo, según proceda. El informe tendrá en cuenta el patrón de uso, la administración del producto, la excreción de la sustancia activa y principales metabolitos activos, así como la eliminación del producto.

Según la valoración del riesgo, esbozada en directrices internacionales consensuadas <sup>(1)</sup>, existe un riesgo potencial grave para el medio ambiente:

- si se identifica un riesgo importante para uno o más compartimentos ambientales (p. ej., aire, agua, suelo), teniendo en cuenta distintas condiciones medioambientales (p. ej., el clima, la geohidrología) de los Estados miembros;
- y si no puede mitigarse mediante estrategias de gestión del riesgo garantizando que el uso y eliminación del producto no conlleva riesgos inaceptables.

En general, cualquier objeción importante debe estar científicamente justificada, teniendo en cuenta la naturaleza y el grado de cualquier peligro, la magnitud de los riesgos que conlleva, los beneficios asociados al uso del medicamento veterinario y si las medidas para reducir los riesgos son factibles. El Estado miembro que tenga intención de denegar la solicitud de autorización de comercialización del medicamento veterinario debe estar preparado para justificar los motivos de la denegación en el procedimiento del grupo de coordinación y, si este procedimiento fracasa, en un procedimiento de arbitraje. Ello también incluiría cualquier conocimiento acerca de la sustancia y cualquier riesgo específico en el Estado miembro afectado que no figuren en el expediente del medicamento veterinario o en el informe de evaluación del Estado miembro de referencia y que no se hayan incluido en el resumen de características del producto durante el procedimiento de reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado.

Los Estados miembros han aceptado normas comunes y directrices relacionadas con la fabricación, el control de la calidad, la evaluación de la eficacia de los medicamentos veterinarios, la evaluación de su seguridad y el aseguramiento de la calidad y el etiquetado. Dichas directrices científicas orientan acerca de la evaluación de una solicitud en general pero no puede excluirse que puedan producirse interpretaciones distintas sobre un conjunto de datos específico. Es necesario reconocer que, en tales circunstancias, no ajustarse a las directrices científicas puede no dar lugar automáticamente a riesgos potenciales graves para la salud humana o animal o para el medio ambiente, a no ser que se cumplan las condiciones que figuran en el punto 2 de la presente directriz.

Las objeciones por motivos de riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente no pueden justificarse por diferencias en los requisitos administrativos o científicos nacionales o por políticas nacionales, excepto cuando se cumplen las condiciones establecidas en el artículo 33.1 de la Directiva 2001/82/CE.

La Dirección General de Empresa e Industria publicará una lista de ejemplos relacionados con las definiciones anteriores de asuntos que normalmente no se considerarían motivos de riesgo potencial grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente. La lista se actualizará con la experiencia adquirida con el procedimiento descentralizado y de reconocimiento mutuo.

---

<sup>(1)</sup> CVMP Note for Guidance: 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>)