REGOLAMENT TAL-KUMMISSJONI (UE) 2018/782

tad-29 ta' Mejju 2018

li jistabbilixxi l-prinċipji metodoloġiċi għall-valutazzjoni tar-riskju u għar-rakkomandazzjonijiet dwar il-ġestjoni tar-riskju msemmija fir-Regolament (KE) Nru 470/2009

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidrat it-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Regolament (KE) Nru 470/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Mejju 2009 li jistabbilixxi l-proċeduri Komunitarji għall-istabbiliment ta' limiti ta' residwi ta' sustanzi farmakoloġikament attivi fl-oġġetti tal-ikel li joriġinaw mill-annimali, u li jħassar ir-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90 u li jemenda d-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill u r-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([1]) u b'mod partikolari l-Artikolu 13(2)(a) tiegħu,

Billi:

(1) Ir-Regolament (KE) Nru 470/2009 jipprevedi li, ħlief fejn tapplika l-proċedura tal-Codex Alimentarius, kull sustanza farmakoloġikament attiva maħsuba għall-użu fl-Unjoni fil-prodotti mediċinali veterinarji li jkunu ser jiġu amministrati lil annimali li jipproduċu l-ikel, għandha tkun suġġetta għall-opinjoni tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ("l-Aġenzija") dwar il-limiti massimi tar-residwi ("MRLs") tas-sustanza farmakoloġikament attivi użati jew maħsuba għall-użu fi prodotti mediċinali veterinarji. Jenħtieġ li l-opinjoni tal-Aġenzija tkun tikkonsisti minn valutazzjoni xjentifika tar-riskju u minn rakkomandazzjonijiet dwar il-ġesjoni tar-riskju.

(2) Ir-Regolament (KE) Nru 470/2009 jagħti s-setgħa lill-Kummissjoni biex tadotta miżuri li jistabbilixxu l-prinċipji metodoloġiċi tal-valutazzjoni tar-riskju u r-rakkomandazzjonijiet dwar il-ġestjoni tar-riskju rigward l-istabbiliment tal-MRLs ta' sustanzi farmakoloġikament attivi.

(3) Sabiex ikun hemm ċertezza, ċarezza u prevedibbiltà ġuridika fir-rigward tal-proċess tal-istabbiliment tal-MRLs, jixraq li l-kriterji li abbażi tagħhom l-Aġenzija tevalwa l-applikazzjonijiet jiġu previsti f'dan ir-Regolament.

(4) Jenħtieġ li l-prinċipji metodoloġiċi għall-valutazzjoni tar-riskju u għar-rakkomandazzjonijiet dwar il-ġestjoni tar-riskju jkollhom l-għan lijiżguraw livell għoli ta' protezzjoni għas-saħħa tal-bniedem, filwaqt li jiżguraw ukoll li s-saħħa tal-bniedem, is-saħħa tal-annimali u l-benesseri tal-annimali ma jintlaqtux ħażin min-nuqqas ta' disponibbiltà ta' prodotti mediċinali veterinarji adegwati.

(5) Fid-dawl tar-rekwiżiti stabbiliti fl-Artikolu 6 tar-Regolament (KE) Nru 470/2009, ir-regoli dettaljati dwar il-prinċipji metodoloġiċi għall-parti tal-valutazzjoni xjentifika tar-riskju mill-opinjoni tal-Aġenzija jenħtieġ li jiġu stabbiliti f'dan ir-Regolament.

(6) Fid-dawl tar-rekwiżiti stabbiliti fl-Artikolu 7 tar-Regolament (KE) Nru 470/2009, ir-regoli dettaljati dwar il-prinċipji metodoloġiċi għall-parti tar-rakkomandazzjonijiet dwar l-ġestjoni tar-riskju mill-opinjoni tal-Aġenzija jenħtieġ li jiġu stabbiliti f'dan ir-Regolament. Fir-rakkomandazzjonijiet dwar il-ġestjoni tar-riskju, l-Aġenzija hija wkoll marbuta li tqis id-disponibbiltà tas-sustanzi alternattivi u fatturi leġittimi oħra, bħall-aspetti teknoloġiċi tal-produzzjoni tal-ikel u tal-għalf u l-fattibbiltà tal-kontrolli. Għaldaqstant, jixraq li jiġu stabbiliti regoli dwar dak ir-rekwiżit.

(7) Il-miżuri stipulati f'dan ir-Regolament huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Prodotti Mediċinali Veterinarji,

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

Artikolu 1

Suġġett

1. Dan ir-Regolament jistabbilixxi l-prinċipji metodoloġiċi għall-valutazzjoni xjentifika tar-riskju u għar-rakkomandazzjonijiet dwar il-ġestjoni tar-riskju msemmija fl-Artikoli 6 u 7 tar-Regolament (KE) Nru 470/2009 li għandhom jiġu applikati mill-Aġenzija hija u tħejji l-opinjonijiet dwar l-MRLs ta' sustanzi farmakoloġikament attivi li jistgħu jkunu permessi fl-ikel li joriġina mill-annimali skont dak ir-Regolament.

([1]) ĠU L 152, 16.6.2009, p. 11.

2. Il-prinċipji metodoloġiċi għall-valutazzjoni xjentifika tar-riskju huma stabbiliti fl-Anness I.

3. Il-prinċipji metodoloġiċi għar-rakkomandazzjonijiet dwar il-ġestjoni tar-riskju huma stabbiliti fl-Anness II.

Artikolu 2

Definizzjonijiet

Għall-finijiet ta' dan ir-Regolament, minbarra d-definizzjonijiet stipulati fir-Regolament (KE) Nru 470/2009, japplikaw ukoll id-definizzjonijiet li ġejjin:

— "metaboliti maġġuri" tfisser metaboliti li fihom ≥ 100 µg/kg jew ≥ 10 % tar-residwi totali f'kampjun miġbur mill-ispeċi fil-mira tal-annimal fl-istudju dwar il-metaboliżmu;

— "residwu markatur" tfisser residwu li l-konċentrazzjoni tiegħu jkun f'relazzjoni magħrufa mal-konċentrazzjoni tar-residwu totali f'tessut li jittiekel;

— "kulturi starter tal-prodotti tal-ħalib" tfisser kulturi ppreparati tal-mikroorganiżmu użat fil-manifattura ta' diversi prodotti tal-ħalib fosthom il-butir, il-ġobon, il-jogurt u l-ħalib ikkulturat.

Artikolu 3

Dħul fis-seħħ

Dan ir-Regolament għandu jidħol fis-seħħ fl-għoxrin jum wara dak tal-pubblikazzjoni tiegħu f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Dan ir-Regolament għandu jorbot fl-intier tiegħu u japplika direttament fl-Istati Membri kollha.

Magħmul fi Brussell, id-29 ta' Mejju 2018.

Għall-Kummissjoni

Il-President

Jean-Claude JUNCKER

ANNESS I

Il-prinċipji metodoloġiċi għall-valutazzjoni xjentifika tar-riskju msemmija fl-Artikolu 6 tar-Regolament (KE) Nru 470/2009

I. PRINĊIPJI ĠENERALI

I.1. It-testijiet tas-sikurezza u tar-residwi għall-istabbiliment tal-limiti massimi tar-residwi ("MRLs", maximum residue levels) għandhom isiru f'konformità mad-dispożizzjonijiet marbuta mal-Prattika Tajba tal-Laboratorju ("PTL") kif stabbiliti fid-Direttiva 2004/10/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([1]).

Jekk ikun hemm dejta li ma tkunx ġiet iġġenerata f'kundizzjonijiet ta' PTL, l-impatt potenzjali ta' dan għandu jiġi indirizzat.

I.2. L-użu ta' annimali tal-laboratorju fit-testijiet tas-sikurezza u tar-residwi għandu jkun konformi mad-Direttiva 2010/63/UE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([2]).

I.3. Id-dokumentazzjoni ppreżentata f'dak li għandu x'jaqsam mat-testijiet tas-sikurezza u tar-residwi għandha ssemmi l-laboratorju fejn ikun sar ix-xogħol u għandha tkun iffirmata u ddatata. Is-sommarji tal-istudji li ma jinkludux id-dejta mhux ipproċessata mhux se jiġu aċċettati bħala dokumentazzjoni valida.

Id-disinn, il-metodi u t-twettiq tal-istudji, l-isem u l-kwalifiki tal-investigatur, il-post u l-perjodu ta' żmien li fih sar l-istudju għandhom ikunu ċari fir-rapporti tat-testijiet. Il-metodi sperimentali għandhom ikunu deskritti f'livell ta' dettall li jippermetti li jkunu riprodotti, u l-investigatur għandu jistabbilixxi l-validità tagħhom. It-taqsiriet u l-kodiċijiet kollha, irrispettivament minn jekk dawn ikunux ġew aċċettati fil-livell internazzjonali jew le, għandhom ikunu akkumpanjati bi kjavi.

I.4. Fejn applikabbli, ir-riżultati kollha osservati mill-istudji ppreżentati għandhom jiġu evalwati b'metodu statistiku xieraq u għandhom jiġu diskussi flimkien mal-istudji l-oħrajn disponibbli. Ir-riżultati tal-istudji kollha għandhom jiġu ppreżentati f'għamla li tiffaċilita l-analiżi tagħhom.

I.5. Ir-rapporti tat-testijiet għandhom jinkludu l-informazzjoni li ġejja (fejn applikabbli):

(a) l-identifikazzjoni kimika tas-sustanza farmakoloġikament attiva, inkluż il-proporzjon tal-isomeri u l-enantjomeri, skont il-każ;

(b) il-purità tas-sustanza tat-test;

(c) il-formulazzjoni tal-mediċina amministrata u l-metodu tal-preparazzjoni tad-doża;

(d) l-istabbiltà, inkluż l-istabbiltà fil-veikolu u fl-għalf jekk dan jiġi amministrat hekk;

(e) il-mod tal-amministrazzjoni tad-doża (id-doża [espressa f'mg/kg ta' piż tal-ġisem], il-frekwenza tad-dożaġġ, u t-tul tat-trattament);

(f) għall-amministrazzjoni tas-sustanza tat-test minbarra fid-dieta jew fl-ilma tax-xorb: il-karatteristiċi tal-veikolu, inkluż il-karatteristiċi tossikoloġiċi;

(g) l-ispeċi, ir-razza u s-sors tal-annimali tat-test użati, l-użu ta' annimali ħielsa minn patoġeni speċifiċi, is-sess tal-annimali li ġew amministrati, l-età tal-annimali fil-bidu tal-ammnistrazzjoni, l-għadd ta' annimali li ġew amministrati;

(h) Il-livelli tad-doża u r-rotta u l-frekwenza tal-amministrazzjoni (bid-dożaġġ f'mg/kg piż tal-ġisem/jum), il-perjodu tat-test, il-parametri segwiti, il-frekwenza tal-osservazzjoni; Il-kundizzjonijiet tat-trobbija tal-annimali inklużi l-kundizzjonijiet ambjentali, il-konsum tal-ilma u tal-ikel (speċjalment għal mediċini amministrati fl-ilma tax-xorb u/jew fl-għalf);

(i) il-punti tal-ħin tat-teħid tal-kampjuni;

(j) id-deskrizzjoni tas-sinjali tossiċi bl-inklużjoni tal-ħin meta bdew, il-livell tagħhom u kemm damu (għat-testijiet tas-sikurezza), skont il-każ;

([1]) Id-Direttiva 2004/10/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-11 ta' Frar 2004 dwar l-armonizzazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi li għandhom x'jaqsmu mal-applikazzjoni tal-prinċipji ta' prattika tajba tal-laboratorju u l-verifikazzjoni tal-applikazzjonijiet tagħhom għal provi fuq sustanzi kimiċi (ĠU L 50, 20.2.2004, p. 44).

([2]) Id-Direttiva 2010/63/UE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-22 ta' Settembru 2010 dwar il-protezzjoni tal-annimali li jintużaw għal skopijiet xjentifiċi (ĠU L 276, 20.10.2010, p. 33).

(k) Ir-riżultati tal-osservazzjonijiet kliniċi, in-nekroskopija makroskopika, l-istopatoloġija u l-parametri l-oħra kollha investigati (għat-testijiet tas-sikurezza), skont il-każ;

(l) meta jkun il-każ, stima tal-livell bla effett (ħażin) osservat ("NO(A)EL") jew tal-livell bl-inqas effett (ħażin) osservat ("LO(A)EL") jew il-limitu l-iktar baxx tad-doża ta' referenza ("BMDL") (għat-testijiet tas-sikurezza);

(m) Il-piż tal-annimali li ġew amministrati;

(n) il-produzzjoni tal-ħalib u tal-bajd (jekk applikabbli);

(o) L-attività u r-radjopurità speċifika tas-sustanzi ttikkettati (għat-testijiet tar-residwi);

(p) il-ġbir tal-kampjuni, id-daqs tal-kampjun, u l-ħżin tal-kampjuni;

(q) il-metodi analitiċi: deskrizzjoni sħiħa tal-proċedura, inkluż it-tħejjija tal-kampjuni analitiċi, l-istrumentazzjoni u d-dejta derivata minn standards, it-tessuti ta' kontroll, it-tessuti fortifikati u t-tessuti li fihom instabu r-residwi; id-dejta ta' validazzjoni għall-metodu analitiku għandha tingħata, inkluż il-limitu ta' detezzjoni, il-limitu ta' kwantifikazzjoni, il-linearità fil-firxa tal-konċentrazzjonijiet relevanti u madwarhom, l-istabilità, l-akkuratezza, il-preċizjoni u s-suxxettibilità għall-interferenzi;

(r) id-dejta mhux ipproċessata tar-riżultati kollha tat-testijiet inklużi dawk tal-metodu analitiku użat għad-determinazzjoni tar-residwi fit-tessuti jew fil-prodotti li jittieklu, il-metodi tal-kalkolu.

I.6. Is-sustanzi bijoloġiċi ħlief dawk identifikati fl-Artikolu 1(2)(a) tar-Regolament (KE) Nru 470/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill [1] għandhom ikunu:

(a) soġġetti għal MRL normali meta s-sustanza bijoloġika tkun tixbaħ lil sustanza kimika fis-sens li tista' tiġi prodotta b'sinteżi kimika u għalhekk tippreżenta tħassib simili għas-sustanzi kimiċi u tista' tkun mistennija tħalli r-residwi bl-istess mod bħas-sustanzi kimiċi (eż. iċ-ċitokini, l-ormoni);

(b) evalwati fuq bażi ta' każ b'każ meta s-sustanza bijoloġija ma tkunx tixbaħ lil sustanza kimika fis-sens li tkun iktar kumplessa minn sustanzi farmakoloġikament attivi li ġew sintetizzati kimikament u, għalhekk, jista' jkun fiha diversi tipi kimiċi li r-residwi tagħhom jistgħu ġeneralment ikunu ċelloli, aċidi amminiċi, lipidi, karboidrati, aċidi nuklejċi u l-prodotti sekondarji tagħhom.

I.7. Għal sustanzi bijoloġiċi li ma jixbħux lis-sustanzi kimiċi, jinħtieġ rapport li jiddeskrivi l-bażi xjentifika għar-rikjesta dwar jekk tinħtieġx evalwazzjoni sħiħa tal-MRL jew le flimkien mal-informazzjoni li ġejja:

(a) in-natura tas-sustanza bijoloġika (eż. ċelloli, tessuti, organiżmi ħajjin jew mejta) u paragun ma' sustanzi bijoloġiċi simili li l-konsumaturi huma esposti għalihom b'mod regolari;

(b) deskrizzjoni tal-mekkaniżmu ta' azzjoni li jikkawża l-effett terapewtiku tas-sustanzi u, jekk tkun disponibbli, l-informazzjoni dwar il-potenza tiegħu;

(c) id-destin tas-sustanza fl-annimali ttrattati (jiġifieri jekk hijiex bijodisponibbli, jekk ir-residwi humiex mistennija f'oġġetti tal-ikel);

(d) kull attività li s-sustanza jista' jkollha fl-imsaren tal-bniedem (jekk ir-residwi humiex inattivi jew jekk jipproduċux xi effetti lokali);

(e) id-disponibbiltà sistemika tar-residwi wara l-inġestjoni tar-residwi mill-konsumaturi, flimkien ma' stima tal-agħar każ ta' esponiment tal-konsumaturi.

L-informazzjoni pprovduta hawn fuq għandha tiġi evalwata skont il-gwida ppubblikata mill-Aġenzija Ewropea tal-Mediċini ("l-Aġenzija") sabiex tiddetermina jekk hemmx bżonn ta' evalwazzjoni tal-MRLs. Is-sustanzi bijoloġiċi li għalihom ikun ġie konkluż li mhijiex meħtieġa evalwazzjoni tal-MRLs, għandhom jiġu ppubblikati mill-Aġenzija f'lista għal tali sustanzi.

(1) Ir-Regolament (KE) Nru 470/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Mejju 2009 li jistabbilixxi l-proċeduri Komunitarji għall-istabbiliment ta' limiti ta' residwi ta' sustanzi farmakoloġikament attivi fl-oġġetti tal-ikel li joriġinaw mill-annimali, u li jħassar ir-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90 u li jemenda d-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill u r-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L 152, 16.6.2009, p. 11).

I.8. Ċerti aspetti tad-dejta li għandha tiġi ppreżentata b'appoġġ ta' applikazzjoni tal-MRL għal sustanza għall-użu fi speċijiet minuri jew għal użi minuri, jistgħu jitnaqqsu b'paragrun mar-rekwiżiti għal sustanza li ma taqax f'din il-kategorija. L-evalwazzjoni għandha tkun ibbażata fuq ir-rekwiżiti tad-dejta stabbiliti fil-"*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*" ([1]) tal-Aġenzija.

I.9. Il-prinċipji ġenerali għad-derivazzjoni ta' MRLs għas-sustanzi bijoċidali użati fit-trobbija tal-annimali stipulati fl-Artikolu 10 tar-Regolament (KE) Nru 470/2009 għandhom ikunu l-istess bħal dawk għall-prodotti mediċinali veterinarji.

II. FAJL TAS-SIKUREZZA

II.1. Għandu jkun rikjest pakkett sħiħ ta' dejta dwar is-sikurezza kif deskritt f'din it-taqsima għall-evalwazzjoni tal-MRLs għal sustanzi li se jintużaw fi speċijiet li jipproduċu l-ikel għall-ewwel darba.

II.2. Meta jkun rilevanti u meta jkun hemm disponibbli letteratura b'dejta ta' kwalità għolja fejn id-dettalji kollha tal-istudju jkunu deskritti, jista' jkun possibbli li wieħed jibbaża fuq dawn minflok fuq rapport sħiħ ta' studju kkummissjonat mill-applikant.

II.3. Jekk ma tingħatax dejta dwar il-punti tat-tmiem standard, tkun meħtieġa ġustifikazzjoni dettaljata.

II.4. **Sommarju ddettaljat u kritiku**

II.4.1. Jinħtieġ sommarju ddettaljat u kritiku tal-fajl tas-sikurezza.

II.4.2. Is-sommarju ddettaljat u kritiku għandu:

(a) jinkludi pożizzjoni ċara dwar l-adegwatezza tad-dejta ppreżentata, fid-dawl tal-għarfien xjentifiku attwali;

(b) ikollu introduzzjoni li tiddeskrivi x-xejra attwali jew proposta tal-użu tas-sustanza kkonċernata fit-trobbija tal-annimali u taqsira ta' kwalunkwe esperjenza oħra fl-użu tagħha;

(c) iqis il-punt sa fejn is-sustanza kkonċernata għandha similaritajiet ma' sustanzi magħrufa oħrajn, li jistgħu jkunu rilevanti għall-evalwazzjoni;

(d) ikopri r-rekwiżiti standard tad-dejta kollha, kif stabbilit fir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2017/112 ([2]), u jipprovdi evalwazzjoni kritika tal-istudji sperimentali disponibbli u interpretazzjoni tar-riżultati;

(e) jipprovdi ġustifikazzjoni xjentifika għall-ommissjoni ta' kwalunkwe studju li huwa deskritt f'din it-taqsima;

(f) jiddiskuti r-rekwiżiti għal studji addizzjonali;

(g) jipprovdi deskrizzjoni u spjega tas-sejbiet ewlenin għal kull studju. Il-kwistjonijiet li ġejjin għandhom jiġu diskussi: l-ispeċijiet tal-annimali użati, l-għadd ta' annimali użati, ir-rotta/rotot ta' amministrazzjoni, id-dożaġġ/dożaġġi, it-tul tat-trattament, l-esponiment miksub, ir-relazzjoni bejn id-doża u r-rispons, in-natura tal-effetti ħżiena (meta jibdew u t-tul tagħhom, id-dipendenza tagħhom fuq id-doża u r-riversibbiltà tagħhom u kull differenza marbuta mal-ispeċi jew mas-sess), ir-relazzjonijiet rilevanti magħrufa bejn l-istruttura u l-attività u r-rilevanza tas-sejbiet għall-konsumaturi umani;

(h) jagħti ġustifikazzjoni għan-NO(A)EL jew il-LO(A)EL jew il-BMDL propost għal kull studju;

(i) jiġbor fil-qosor u jiddiskuti l-letteratura xjentifika rilevanti, inkluż ir-rapporti tal-evalwazzjonijiet imwettqa minn korpi xjentifiċi oħra (bħalma hi l-Awtorità Ewropea dwar is-Sikurezza Alimentari ("EFSA"), l-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi (l-"ECHA") u l-Organizzazzjoni tal-Ikel u l-Agrikultura ("FAO")/il-Kumitat Espert dwar l-Addittivi tal-Ikel ("JECFA") tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa ("WHO"). Jekk jintużaw referenzi dettaljati għal-letteratura xjentifika ppubblikata, għandhom jiġu ssodisfati r-rekwiżiti kollha stipulati fil-punt I.5, kemm jista' jkun;

([1]) Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

([2]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2017/12 tas-6 ta' Jannar 2017 dwar il-forma u l-kontenut tal-applikazzjonijiet u tat-talbiet għall-istabbiliment tal-limiti massimi ta' residwi skont ir-Regolament (KE) Nru 470/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill, ĠU L 4, 7.1.2017, p. 1.

(j) jinkludi informazzjoni dwar il-kwalità tal-lottijiet ta' sustanzi tat-test użati fl-istudji tas-sikurezza. Kull rabta bejn is-sejbiet u l-kwalità tas-sustanzi tat-test u/jew tal-prodotti mediċinali għandha tiġi indikata. Kull meta jkun meħtieġ, għandha tiġi ppreżentata evalwazzjoni kritika tal-impuritajiet preżenti fl-ingredjent attiv u għandha tingħata informazzjoni dwar l-effetti bijoloġiċi potenzjali tagħhom. L-implikazzjonijiet ta' kwalunkwe differenza fil-kiralità, fil-forma kimika, u fil-profil tal-impuritajiet bejn is-sustanza użata fl-istudji tas-sikurezza u l-forma li għandha titqiegħed fis-suq għandhom jiġu diskussi;

(k) jiddiskuti l-istatus tal-prattika tajba tal-laboratorju tal-istudji sottomessi;

(l) jiddiskuti n-nuqqasijiet possibbli fid-disinn u fit-twettiq tal-istudji u fid-dokumentazzjoni tagħhom, b'referenza għall-gwidi ppubblikati tal-Aġenzija u gwidi oħrajn. Kull devjazzjoni mill-gwida applikabbli għandha tissemma' u l-impatt tad-devjazzjoni għandu jiġi diskuss u ġġustifikat xjentifikament;

(m) jikkumenta fuq l-użu tal-annimali tal-laboratorju fl-istudji u jekk l-istudji sarux skont id-Direttiva 2010/63/UE;

(n) jipprovdi ġustifikazzjoni għall-għażla ta' NO(A)EL(s) jew BMDL(s) kritiċi u d-derivazzjoni tad-doża aċċettabbli ta' kuljum ("ADI", acceptable daily intake), li tiġġustifika l-għażla tal-fatturi tal-inċertezza. Jekk ma jkun propostx ADI, jew valur ta' referenza tossikoloġiku alternattiv, dan għandu jiġi ġġustifikat bir-reqqa.

II.4.3. L-Annessi tas-Sommarju ddettaljat u kritiku għandu jinkludi:

(a) lista ta' referenzi - il-lista tar-referenzi kollha għandha tingħata skont l-istandards aċċettati internazzjonalment. Ir-referenzi nfushom għandhom jiġu inklużi fid-dossier;

(b) rapporti tal-istudju tabulari - sommarji f'għamla ta' tabelli tar-rapporti tal-istudju. Barra minn hekk, sett sħiħ tar-rapporti tal-istudju għandu jiġi inkluż fid-dossier.

II.5. Identifikazzjoni preċiża tas-sustanza kkonċernata mill-applikazzjoni

II.5.1. Id-dejta għandha turi li s-sustanza ġiet identifikata u kkaratterizzta b'mod preċiż sabiex jiġi żgurat li s-sustanza użata fl-istudji tas-sikurezza tkun tirrifletti s-sustanza li tintuża f'dan il-qasam.

II.5.2. Il-lottijiet użati fl-istudji tas-sikurezza għandhom jiġu identifikati u għandhom jingħataw speċifikazzjonijiet adegwati, inkluż il-purità (il-konċentrazzjonijiet tal-impuritajiet), il-proporzjonijiet tal-isomeri u tal-enantjomeri, is-solubilità u kwalunkwe fattur ieħor li jista' jinfluwenza l-attività tagħha.

II.5.3. L-informazzjoni dwar is-sustanza kimika u l-proprjetajiet fiżikokimiċi tas-sustanza jistgħu jippermettu li jiġi identifikat u/jew indirizzat it-tħassib abbażi tal-proprjetajiet magħrufa ta' sustanzi bi proprjetajiet kimiċi u fiżikokimiċi simili.

II.6. Farmakoloġija

II.6.1. *Farmakodinamika*

II.6.1.1. Id-dejta mill-istudji tal-farmakodinamika għandu jkollha l-għan li tippermetti l-identifikazzjoni u l-karatterizzazzjoni tal-mod/il-mekkaniżmi ta' azzjoni li jikkawżaw l-effetti terapewtiċi intiżi kif ukoll dawk li jikkawżaw l-effetti ħżiena/effetti sekondarji. Dawn l-istudji għandhom jitfasslu fuq bażi ta' każ b'każ billi jqisu l-informazzjoni disponibbli fir-rigward tal-azzjonijiet farmakoloġiċi li aktarx ikollha s-sustanza.

II.6.1.2. Għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-effetti farmakodinamiċi tas-sustanza li jista' jkun hemm f'dożi iktar baxxi minn dawk meħtieġa biex jipproduċu l-effetti tossikoloġiċi, b'kunsiderazzjoni lill-ħtieġa għad-derivazzjoni tal-ADI farmakoloġika.

II.6.1.3. L-istudji rilevanti għall-istabbiliment ta' ADI farmakoloġika għandhom jidentifikaw jew jikkaratterizzaw il-mod tal-azzjoni, ir-relazzjoni bejn id-doża u r-rispons u jidentifikaw NOEL jew BMDL, fejn possibbli, u għandhom jintużaw bħala punt tat-tluq li minnu tiġi derivata ADI farmakoloġika. Meta tkun disponibbli dejta xierqa minn studji fuq il-bnedmin (eż. għal sustanzi bi storja ta' użu fil-mediċina tal-bniedem), din normalment tkun l-aktar utli biex jiġi identifikat NOEL jew BMDL farmakoloġiku. Il-gwida ppubblikata mill-Aġenzija dwar l-istabbiliment tal-ADI [1] farmakoloġika għandha tiġi segwita.

[1] Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)

II.6.1.4. Id-dejta dwar l-effetti farmakodinamiċi ta' sustanza għandha:

(a) tippermetti li jiġu identifikati/kkaratterizzati il-mod/il-mekkaniżmu tal-azzjoni tas-sustanza;

(b) tippermetti l-karatterizzazzjoni tar-relazzjoni bejn id-doża u r-rispons għall-punti tat-tmiem farmakoloġiċi rilevanti;

(c) tipprovdi għarfien dwar l-effetti tossiċi potenzjali tas-sustanza bbażat fuq l-għarfien tal-effetti magħrufa ta' sustanzi oħra li jkollhom l-istess proprjetajiet farmakodinamiċi;

(d) tgħin il-fehim tal-mekkaniżmi li jikkawżaw l-effetti ħżiena li joħorġu mill-istudji tossikoloġiċi;

(e) tipprovdi, f'ċerti każijiet, informazzjoni dwar ir-rilevanza tal-effetti li joħorġu mit-testijiet fuq l-annimali tal-laboratorju għall-bnedmin.

II.6.1.5. Jekk id-dejta farmakodinamika ma tingħatax, in-nuqqas tagħha għandu jiġu ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tagħha għandu jiġi diskuss.

II.6.1.6. Jekk ADI farmakoloġika ma tkunx derivata, in-nuqqas tagħha għandu jiġi ġġustifikat xjentifikament.

II.6.2. *Farmakokinetika*

II.6.2.1. L-investigazzjonijiet farmakokinetiċi għandhom jipprovdu informazzjoni dwar l-assorbiment tas-sustanza, id-distribuzzjoni u l-persistenza tagħha fit-tessuti, il-metaboliżmu u l-eskrezzjoni tagħha. Ir-rotta orali għandha tkun ir-rotta ewlenija tal-amministrazzjoni fl-istudji farmakokinetiċi peress li din hija r-rotta li biha l-konsumaturi jkunu esposti għas-sustanza.

II.6.2.2. Il-metoboliti prodotti fl-ispeċijiet tal-annimali fil-laboratorju għandhom jiġu mqabbla ma' dawk tal-ispeċijiet tal-annimali fil-mira, f'konformità mal-gwida pprovduta fl-International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products ("VICH") – *VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* ([1]).

II.6.2.3. Id-dejta farmakokinetika miksuba minn studji fuq l-annimali tal-laboratorju għandha tintuża biex jiġi mmudellat id-destin tas-sustanza inġestita mill-bnedmin.

II.6.2.4. Id-dejta farmakokinetika f'annimali tal-laboratorju għandha tintuża wkoll biex jiġi determinat jekk il-metaboliti li l-konsumaturi se jinġestixxu mill-prodotti tal-ikel derivati mill-annimali jiġux ukoll prodotti fl-annimali tal-laboratorju użati għat-testijiet tas-sikurezza. Dan huwa meħtieġ sabiex tiġi ddeterminata r-rilevanza tal-effetti tossikoloġiċi u n-NO(A)ELs jew il-BMDLs miksuba fl-istudji tossikoloġiċi. Jekk l-annimali tal-laboratorju jipproduċu l-istess metaboliti bħal dawk tal-annimal li jipproduċu l-ikel, l-annimali tal-laboratorju għandhom jitqiesu li ġew awtoesposti għall-metaboliti li l-bnedmin jikkunsmaw. Dan normalment jitqies bħala prova li s-sikurezza tal-metaboliti tkun ġiet evalwata b'mod adegwat fl-istudji tossikoloġiċi. Jekk il-metaboliti prodotti mill-ispeċijiet tal-annimali fil-mira ma jiġux prodotti fl-istudji tal-annimali tal-laboratorju, jista' jkun hemm il-bżonn li jsiru studji tas-sikurezza li jużaw il-metabolit(i) ewlieni/ewlenin prodott/i fl-annimal fil-mira.

II.6.2.5. Id-dejta farmakokinetika tista' tgħin ukoll biex jiġu spjegati r-riżultati mhux tas-soltu li jinkisbu fl-istudji tat-tossiċità, bħal pereżempju n-nuqqas apparenti ta' relazzjoni bejn id-doża u r-rispons meta l-mediċina ma tiġix assorbita tajjeb.

II.6.3. *Tossikoloġija*

II.6.3.1. Prinċipji ġenerali

II.6.3.1.1. L-istudji fuq l-annimali għandhom isiru bir-rotta orali peress li din hija rotta ta' esponiment għall-konsumatur.

II.6.3.1.2. L-istudji fuq l-annimali għandhom isiru f'razez stabbiliti ta' annimali tal-laboratorju li għalihom ikun hemm disponibbli dejta storika. Kull sustanza għandha tiġi ttestjata fl-ispeċi u r-razza tal-annimali li tkun l-aħjar mudell għall-effetti tagħha fil-bnedmin.

([1]) VICH GL47 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

II.6.3.1.3. Is-sustanza li għandha tkun ittestjata għandha tkun is-sustanza attiva. Madankollu, jekk ir-residwi f'ikel derivat mill-annimali ttrattati jinkludi ammonti sinifikanti ta' metabolit li mhuwiex prodott fl-ispeċi tal-annimali tal-laboratorju, jista' jkun meħtieġ li t-tossiċità tal-metabolit tiġi evalwata separatament.

II.6.3.1.4. *VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* ([1]) għandhom jiġu segwiti.

II.6.3.2. Tossiċità ta' doża singola, jekk disponibbli

II.6.3.2.1. L-istudji dwar it-tossiċità akuta jistgħu jkunu saru għal raġunijiet oħra minbarra l-valutazzjoni tas-sikurezza tal-konsumatur (eż. għall-evalwazzjoni tas-sikurezza tal-utenti ta' prodott) jew jistgħu jkunu ġew irrappurtati fil-letteratura ppubblikata. Ir-rapporti ta' kull studju bħal dan għandhom jiġu ppreżentati bħala parti mill-Fajl tas-Sikurezza.

II.6.3.2.2. Jekk disponibbli, għandha tiġi pprovduta d-dejta dwar it-tossiċità akuta li tista' tikkontribwixxi għall-istampa sħiħa tal-profil tossikoloġiku tas-sustanza u li tista' tenfasizza l-effetti għal aktar attenzjoni fi studji itwal.

II.6.3.3. Tossiċità b'doża ripetuta

II.6.3.3.1. *Ittestjar tat-tossiċità orali b'doża ripetuta (għal 90 jum)*

II.6.3.3.1.1. Id-dejta minn studji dwar it-tossiċità orali b'doża ripetuta (90 jum) għandha tingħata għal speċi ta' roditur u wkoll għal waħda ta' annimal mhux roditur, flimkien mar-raġunijiet għall-għażla tal-ispeċijiet, bil-kunsiderazzjoni ta' kwalunkwe għarfien disponibbli dwar il-metaboliżmu tas-sustanza fl-annimali u l-bnedmin.

II.6.3.3.1.2. Id-dejta mill-istudji dwar it-tossiċità orali b'doża ripetuta għandha:

(a) tippermetti l-evalwazzjoni tal-bidliet funzjonali u morfoloġiċi minħabba l-amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza/sustanzi tat-test u kif dawn il-bidliet huma relatati mad-doża;

(b) tippermetti l-istabbiliment ta' NO(A)EL jew LO(A)EL jew BMDL;

(c) tinforma l-għażla tal-livelli tad-dożi għall-istudji kroniċi kif ukoll l-għażla tal-iktar speċi addattata għall-istudji kroniċi.

II.6.3.3.1.3. Gwida dwar it-tfassil ta' studji b'doża ripetuta (90 jum) tingħata fi *VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* ([2]) u għandha tiġi segwita. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

II.6.3.3.1.4. In-nuqqas ta' studji dwar it-tossiċità orali b'doża ripetuta (90 jum) fir-rodituri u/jew f'annimali mhux rodituri għandu wkoll jiġi ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tagħhom għandu jiġi diskuss.

II.6.3.3.2. *Ittestjar tat-tossiċità (kronika) b'doża ripetuta*

II.6.3.3.2.1. L-ittestjar tat-tossiċità kronika għandu jsir f'mill-anqas speċi waħda. Din għandha tkun l-iktar speċi xierqa magħżula abbażi tad-dejta xjentifika kollha disponibbli, inkluż ir-riżultati tal-istudju ta' 90 jum, u l-ispeċi li tintuża ġeneralment hija dik tal-far.

II.6.3.3.2.2. Id-dejta mit-testijiet tat-tossiċità orali kronika għandha tippermetti:

(a) l-evalwazzjoni tal-bidliet funzjonali u morfoloġiċi minħabba l-amministrazzjoni ripetuta tas-sustanza/sustanzi tat-test u kif dawn il-bidliet huma relatati mad-doża;

(b) l-istabbiliment ta' NO(A)EL jew LO(A)EL jew BMDL.

([1]) VICH GL33 Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

([2]) VICH GL31 Safety studies for veterinary drug residues in human food: repeat-dose (90) toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

II.6.3.3.2.3. Gwida dwar it-tfassil ta' studji tat-tossiċità (kronika) b'doża ripetuta tingħata fi *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* ([1]) u għandha tiġi segwita. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

II.6.3.3.2.4. Jekk ma jiġix ipprovdut studju tat-tossiċità orali (kronika) b'doża ripetuta, dan in-nuqqas għandu jiġi ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tiegħu għandu jiġi diskuss.

II.6.3.4. Tolleranza fl-ispeċijiet fil-mira, jekk disponibbli

II.6.3.4.1. Id-dejta dwar it-tolleranza fl-ispeċijiet fil-mira mhijiex meħtieġa għall-evalwazzjoni tas-sikurezza tal-konsumatur. Madankollu, meta d-dejta rilevanti tkun ġiet iġġenerata jew irrappurtata fil-letteratura ppubblikata, din għandha tiġi ppreżentata bħala parti mill-Fajl tas-Sikurezza.

II.6.3.4.2. Jekk disponibbli, id-dejta dwar it-tolleranza fl-ispeċijiet fil-mira tista' tikkontribwixxi għall-istampa sħiħa tal-profil tossikoloġiku tas-sustanza u tista' tenfasizza l-effetti għal aktar attenzjoni fi studji itwal għandha tiġi pprovduta.

II.6.3.5. Tossiċità riproduttiva, inkluż it-tossiċità tal-żvilupp

II.6.3.5.1. *Studju dwar l-effetti fuq ir-riproduzzjoni*

II.6.3.5.1.1. It-testijiet tat-tossiċità riproduttiva ġenerali għandhom isiru fuq mill-inqas speċi waħda, li normalment tkun dik tal-far. Ir-rotta orali tal-amministrazzjoni għandha tintuża.

II.6.3.5.1.2. It-testijiet għall-effetti fuq ir-riproduzzjoni għandhom jimmiraw li jidentifikaw u jikkaratterizzaw l-effetti ħżiena tas-sustanza tat-test fuq il-prestazzjoni riproduttiva tal-adulti esposti kif ukoll fuq l-iżvilupp normali tal-frieħ.

II.6.3.5.1.3. It-testijiet għandhom jidentifikaw l-effetti potenzjali fuq il-prestazzjoni riproduttiva tal-irġiel u tan-nisa, bħall-funzjoni gonadali, iċ-ċiklu estrali, l-imġiba tat-tgħammir, il-konċezzjoni, il-parturizzjoni, it-treddigħ, il-ftim u dwar it-tkabbir u l-iżvilupp tal-frieħ. Dawn l-istudji jistgħu jipprovdu wkoll informazzjoni dwar l-effetti ħżiena fuq l-iżvilupp bħat-teratoġenesi.

II.6.3.5.1.4. Jekk l-evidenza tindika l-okkorrenza ta' effetti fuq l-iżvilupp tas-sistema nervuża ċentrali, jistgħu jkunu meħtieġa investigazzjonijiet speċifiċi ta' dawn l-effetti, pereżempju permezz ta' evalwazzjoni ta' riżultati ta' testijiet oħra (ara t-taqsima II.6.4.1).

II.6.3.5.1.5. Id-dejta għandha tippermetti l-istabbiliment ta' NO(A)EL jew LO(A)EL jew BMDL.

II.6.3.5.1.6. Gwida dwar it-tfassil ta' studji tat-tossiċità fuq ir-riproduzzjoni tingħata fi *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* ([2]) u għandha tiġi segwita. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

II.6.3.5.1.7. Jekk ma jiġix ipprovdut studju tat-tossiċità fuq ir-riproduzzjoni, dan in-nuqqas għandu jiġi ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tiegħu għandu jiġi diskuss.

II.6.3.5.2. *Studju dwar it-tossiċità tal-iżvilupp*

II.6.3.5.2.1. L-għan tal-istudji tat-tossiċità tal-iżvilupp għandu jkun li jinstab kull effett ħażin fuq in-nisa tqal u fuq l-iżvilupp tal-embrijun u tal-fetu minħabba l-esponiment mill-impjantazzjoni u tul il-perjodu kollu tat-tqala. Dawk l-effetti jistgħu jinkludu t-tossiċità ogħla fin-nisa tqal, il-mewt tal-embrijun jew tal-fetu, it-tibdil fil-mod kif jikber il-fetu u anormalitajiet strutturali u anomaliji fil-fetu.

II.6.3.5.2.2. Jekk ikun hemm evidenza ċara tat-teratoġeniċità fil-firien, ma jkunx meħtieġ studju fuq speċijiet oħra ħlief fejn ir-reċensjoni tal-istudji kollha ewlenin tindika li l-ADI tkun ibbażata fuq l-istudju tat-teratoġeniċità fil-firien. L-ittestjar fuq it-tieni speċi (normalment il-fniek) huwa mistenni jekk ma jkun hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità jew riżultati ekwivoċi fil-firien.

([1]) VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

([2]) VICH GL22 Safety studies for veterinary drug residues in human food: reproduction studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

II.6.3.5.2.3. Gwida dwar it-tfassil ta' studji tat-tossiċità tal-iżvilupp tingħata fi *VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* [1]. Din toffri approċċ gradwali, fejn it-testijiet isiru inizjalment fi speċi waħda (il-firien). Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

II.6.3.5.2.4. L-istudji għandhom jużaw ir-rotta orali tal-amministrazzjoni.

II.6.3.5.2.5. Id-dejta għandha tippermetti l-istabbiliment ta' NO(A)EL jew LO(A)EL jew BMDL.

II.6.3.5.2.6. Jekk ma jiġix ipprovdut studju tat-tossiċità tal-iżvilupp, dan in-nuqqas għandu jiġi ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tiegħu għandu jiġi diskuss.

II.6.3.6. Ġenotossiċità

II.6.3.6.1. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet is-sustanza li tkun se tiġi ttestjata għandha tkun il-kompost oriġinarju biss. Madankollu, f'xi każijiet jista' jkun hemm il-bżonn li jsiru testijiet ukoll ta' wieħed jew aktar mill-metaboliti ewlenin separatament. Dan ikun il-każ jekk metabolit maġġuri prodott fl-ispeċi fil-mira ma jiġix prodott fl-ispeċi tal-annimali tal-laboratorju.

II.6.3.6.2. *VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* [2] jidentifika serje standard ta' testijiet rakkomandati biex jiġi indirizzat il-potenzjal ġenotossiku ta' sustanza. Is-serje standard tinkludi testijiet bil-għan li jindividwaw l-effetti mutaġeniċi, klastoġeniċi u anewġeniċi. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

II.6.3.6.3. Ir-riżultati tat-testijiet tal-ġenotossiċità għandhom jintużaw biex jiġi evalwat jekk sustanza tistax tikkawża ħsara ġenetika li tista' tgħaddi minn ċellola ġenitur liċ-ċelloli ġġenerati (daughter cells) tagħha, b'effetti diretti jew indiretti fuq l-aċidu deossiribonukleiku ("DNA").

II.6.3.6.4. Huwa magħruf li l-esponiment għal ċerti sustanzi ġenotossiċi huwa assoċjat mal-karċinoġenesi u, konsegwentement, is-sejbiet ċarament pożittivi fit-testijiet tal-ġenotossiċità għandhom jitqiesu li jindikaw li s-sustanza tista' tkun karċinoġenika. Barra minn hekk, minħabba huwa magħruf li l-mutazzjonijiet taċ-ċelloli ġerminali huma assoċjati mal-mard, is-sejbiet ċarament pożittivi fit-testijiet tal-ġenotossiċità għandhom jitqiesu li jindikaw li s-sustanza tista' tikkawża mard ereditarju (tossiċità riproduttiva).

II.6.3.6.5. L-użu intenzjonat ta' sustanzi ġenotossiċi li jinteraġixxu direttament mad-DNA ma għandux jiġi aċċettatt fil-mediċini għall-annimali li jipproduċu l-ikel.

II.6.3.6.6. Ir-riżultati mit-testijiet tal-ġenotossiċità għandhom jikkontribwixxu għall-evalwazzjoni tal-ħtieġa għal dejta dwar il-karċinoġeniċità. Fatturi oħra li għandhom jiġu meqjusa biex tiġi ddeterminata l-ħtieġa għal dejta tal-karċinoġeniċità għandhom ikunu l-eżistenza ta' twissijiet strutturali rilevanti u l-okkorrenza ta' sejbiet preneoplastiċi fit-testijiet tat-tossiċità b'doża ripetuta.

II.6.3.6.7. Sustanza li b'mod ċar tagħti direttament sejbiet pożittivi fit-testijiet tal-ġenotossiċità tista' tiġi aċċettata biss għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ikel jekk is-sejbiet tal-ġenotossiċità jintwerew li mhumiex ta' rilevanza għall-konsumatur. Ir-riżultati minn studji dwar il-karċinoġeniċità li juru n-nuqqas tan-neoplażja jistgħu jifformaw parti minn tali dimostrazzjoni. Id-dejta mekkanistika għandha tkun meħtieġa wkoll sabiex turi li l-mekkaniżmu sottostanti tal-ġenotossiċità osservata mhuwiex relevanti għall-konsumatur.

II.6.3.6.8. Fin-nuqqas ta' dejta li turi li l-ġenotossiċità osservata mhijiex relevanti għall-konsumatur, is-sejbiet pożittivi ċari għandhom iwasslu għall-konklużjoni li ma tistax tiġi stabbilita ADI u li s-sustanza mhijiex tajba biex tintuża fl-ispeċijiet li jipproduċu l-ikel.

II.6.3.6.9. Riżultati negattivi ċari minn serje standard ta' testijiet tal-ġenotossiċità għandhom iwasslu għall-konklużjoni li s-sustanza mhijiex ġenotossika.

II.6.3.6.10. Jekk ikun hemm riżultati dubbjużi fit-testijiet tal-ġenotossiċità, il-bżonn ta' iktar testijiet għandu jitqies fid-dawl tal-piż ġenerali tal-evidenza mid-dejta disponibbli.

[1] VICH GL32 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

[2] VICH GL23 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

II.6.3.6.11. B'mod ġenerali, il-ġenotossiċità tal-metaboliti ewlenin għandha titqies li tkun indirizzata b'mod adegwat mill-istudji li saru fuq is-sustanza oriġinarja. Madankollu, jekk metabolit maġġuri jiġi prodott fl-ispeċijiet fil-mira iżda mhux fl-ispeċijiet tal-annimali tal-laboratorju, jista' ma jkunx possibbli li wieħed jasal għal konklużjoni dwar il-ġenotossiċità tar-residwi mingħajr dejta addizzjonali ġġenerata bl-użu tal-metabolit rilevanti.

II.6.3.6.12. Fil-prinċipju, l-identifikazzjoni tal-metaboliti minuri ma għandhiex tkun meħtieġa.

II.6.3.6.13. Il-metaboliti minuri huma dawk preżenti f'livelli iktar baxxi minn 100 µg/kg jew li b'kollox jagħmlu inqas minn 10 % tar-residwi totali kif deskritt fi *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* [1].

II.6.3.6.14. Jekk l-istruttura ta' metabolit minuri tkun magħrufa, jew tkun tista' tiġi ipoteżizzata, u jekk il-metabolit jinteraġixxi, jew huwa mistenni li jinteraġixxi, direttament mad-DNA, allura r-riskju potenzjali għall-konsumaturi għandu jiġi indirizzat. Għandha tiġi pprovduta evidenza li tikkonferma li l-livell tiegħu ikun baxx biżżejjed biex jitqies virtwalment bla periklu – jiġifieri l-livell għandu jkun baxx biżżejjed biex jiżgura li r-riskju ikbar tal-kanċer li jirriżulta mill-esponiment tal-konsumatur għal dik is-sustanza ikun inqas minn 1 f'10^6. Dan jinkiseb billi tintuża dejta speċifika kimika jew, fin-nuqqas ta' tali dejta, bl-użu tal-kunċett tal-limitu tat-tħassib tossikoloġiku ("TTC", threshold of toxicological concern) li jipprovdi approċċ għall-kwantifikazzjoni tar-riskju assoċjat ma' esponiment partikolari għal sustanza. Il-gwida ppubblikata mill-EFSA u mill-WHO dwar l-approċċ tat-TTC għandha tiġi segwita [2].

II.6.3.6.15. Bl-istess mod, jekk ikun hemm tħassib li metabolit minuri preżenti fl-ikel li joriġina mill-annimali jiġi metabolizzat iktar fil-konsumatur biex jipproduċi sustanza li tirreaġixxi mad-DNA, għandha tingħata evidenza li turi li l-esponiment tal-konsumatur ikun f'livelli baxxi biżżejjed biex ikunu kkunsidrati prattikament bla periklu.

II.6.3.6.16. Għal kwalunkwe waħda minn dawn is-sustanzi (metaboliti minuri potenzjalment ġenotossiċi prodotti fl-ispeċi tal-annimali fil-mira jew fil-konsumatur uman), il-livell tar-residwi preżenti fl-ikel li joriġina mill-annimali għandu jirriżulta f'esponiment tal-konsumatur taħt it-TTC fil-punti kollha tal-ħin wara l-bidu tat-trattament. Billi l-possibbiltà ta' esponiment qabel il-perjodu ta' distakk ma tistax tiġi eskluża, u fid-dawl tal-effett serju mhux ibbażat fuq limitu, mhux biżżejjed li jintwera t-tnaqqis sa livelli konformi mat-TTC sal-punt tal-ħin li fih ir-residwi jkunu f'livell iktar baxx mill-MRLs proposti.

II.6.3.6.17. Jekk iktar minn metabolit minuri wieħed ikun reattiv mad-DNA, fin-nuqqas ta' evidenza għall-kuntrarju, wieħed għandu jassumi li s-sustanzi reattivi mad-DNA kollha jaġixxu bl-istess mod ta' azzjoni. Konsegwentement, il-livell totali ta' sustanzi reattivi mad-DNA (żieda tad-doża) għandu jitqabbel mat-TTC.

II.6.3.6.18. Għas-sustanzi u l-metaboliti li jistgħu jikkawżaw il-kanċer minn mekkaniżmi oħra minbarra l-interazzjoni diretta mad-DNA, wieħed jista' jassumi li dawn għandhom mekkaniżmi ta' azzjoni bbażati fuq il-limiti. Jekk dawn is-sustanzi huma maħsuba biex jintużaw fil-mediċini veterinarji għal annimali li jipproduċu l-ikel, għandhom jiġu stabbiliti NO(A)ELs jew BMDLs għall-effetti relevanti fi studji ġġustifikati kif xieraq.

II.6.3.7. Karċinoġeniċità

II.6.3.7.1. *Kriterji għall-għażla ta' sustanzi għall-ittestjar tal-karċinoġeniċità*

II.6.3.7.1.1. *VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* [3] tipprovdi gwida dwar il-fatturi li għandhom jitqiesu fid-determinazzjoni tal-bżonn ta' testijiet tal-karċinoġeniċità u dwar it-testijiet tal-karċinoġeniċità li għandhom isiru, u din għandha tiġi segwita. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

(1) VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

(2) Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf).

(3) VICH GL28 Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human: carcinogenicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.3.7.1.2. Fil-każijiet fejn l-ittestjar tal-karċinoġeniċità jitqies li huwa xieraq, ir-rekwiżit standard għandu jkun għal studju ta' sentejn fuq il-firien u studju ta' 18-il xahar fuq il-ġrieden, għalkemm tista' tiġi aċċettata dejta minn speċi waħda ta' rodituri jekk ikun hemm ġustifikazzjoni xierqa.

II.6.3.7.1.3. Il-karċinoġeni ġenotossiċi ma għandhomx jiġu aċċettati għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ikel.

II.6.3.7.1.4. Sustanza li tagħti sejbiet pożittivi fit-testijiet tal-karċinoġenità tista' tiġi aċċettata biss għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ikel jekk dejta tal-karċinoġeniċità tkun uriet li mhijiex relevanti għall-konsumatur (pereżempju, jekk it-tip ta' tumur evidenti jkun magħruf li ma għandu l-ebda relevanza għall-bniedem) jew jekk il-karċinoġeniċità tiġi ppruvata li hija r-riżultat ta' mekkaniżmu ta' azzjoni dipendenti fuq limitu. Fil-każ tal-aħħar, għandu jiġi stabbilit NO(A)EL jew BMDL għall-karċinoġeniċità.

II.6.3.7.1.5. Jekk ma jsirux testijiet tal-karċinoġeniċità, in-nuqqas ta' din id-dejta għandu jiġu ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tagħha għandu jiġi diskuss.

II.6.4. *Rekwiżiti oħrajn*

II.6.4.1. Prinċipji ġenerali

II.6.4.1.1. Il-bżonn għad-dejta dwar is-sikurezza li tindirizza effetti potenzjali oħrajn għandu jiġi determinat fuq bażi ta' każ b'każ. VICH GL33 tindirizza l-ħtieġa għal testijiet addizzjonali.

II.6.4.1.2. Il-fatturi li għandhom jiġu kkunsidrati meta wieħed iqis il-bżonn ta' dejta bħal din jinkludu:

(a) l-istruttura tas-sustanza u x-xebh tagħha mas-sustanzi b'effetti tossikoloġiċi magħrufa;

(b) il-klassi tas-sustanza u l-proprjetajiet tossikoloġiċi magħrufa ta' sustanzi oħra fil-klassi;

(c) il-mod ta' azzjoni tas-sustanza;

(d) kull effett li joħroġ mill-istudji tat-tossiċità standard li jirrikjedu aktar investigazzjoni (eż. l-immunotossiċità, in-newrotossiċità jew id-disfunzjoni endokrinali);

(e) l-eżistenza ta' letteratura ppubblikata li tenfasizza s-sejbiet relevanti, inkluż letteratura marbuta mal-effetti li jidhru fil-bnedmin esposti għas-sustanza.

II.6.4.2. Studji speċjali (eż. l-immunotossiċità u n-newrotossiċità);

II.6.4.2.1 *Immunotossiċità*

II.6.4.2.1.1. Jekk jiġu osservati effetti relevanti b'doża ripetuta jew fi studji tat-tossiċità oħrajn (eż. bidliet fil-piż tal-organi limfojdi u/jew istoloġija u bidliet fiċ-ċellularità tat-tessuti limfojdi, tal-mudullun jew tal-lewkoċiti periferali) jista' jkun hemm bżonn ta' testijiet funzjonali oħrajn. L-investigatur għandu jiġġustifika n-natura ta' kwalunkwe testijiet addizzjonali, bil-kunsiderazzjoni tal-osservazzjonijiet li saru fi studji oħrajn tat-tossiċità.

II.6.4.2.1.2. Għal ċerti klassijiet ta' sustanzi (bħall-antibijotiċi β-lattamiċi) li huma magħrufa li joħolqu reazzjonijiet (allerġiċi) tal-ipersensittività fl-individwi sensittivi, għandha tiġi pprovduta dejta dwar il-livelli tal-esponiment li ġew assoċjati ma' reazzjonijiet tal-ipersensittività.

II.6.4.2.1.3. Għandhom jiġu pprovduti dettalji tal-istudji immunoloġiċi kollha mwettqa fuq is-sustanza bħala parti minn kull aspett tal-valutazzjoni (eż. assaġġi tas-sensitizzazzjoni mwettqa għas-sikurezza tal-utent jew studji tal-effikaċja fuq is-sustanzi immunomodulatorji). Kull rapport ta' effetti ħżiena fil-bniedem għandu jiġi pprovdut ukoll.

II.6.4.2.1.4. Id-dejta miksuba minn dawn l-istudji għandha titqies fid-determinazzjoni tal-ADI tossikoloġika jew ta' limitu alternattiv.

II.6.4.2.2. *Newrotossiċità, newrotossiċità fil-fażi tal-iżvilupp u newrotossiċità mdewma*

II.6.4.2.2.1. It-testijiet tan-newrotossiċità għandhom ikunu meħtieġ meta l-istudji b'doża repetuta jindikaw li jista' jkun hemm tħassib relevanti.

II.6.4.2.2.2. Is-sustanzi li ġew murija f'assaġġi tossikoloġiċi oħra li jikkawżaw bidliet istoloġiċi, biofiżiċi jew bijokimiċi lis-sistema nervuża, jew li jikkawżaw bidliet newrokomportamentali, għandhom jiġu ttestjati wkoll għan-newrotossiċità. Il-proprjetajiet fiżikokimiċi, l-informazzjoni dwar ir-relazzjoni bejn l-istruttura u l-attività u l-effetti ħżiena rreġistrati fil-bnedmin jistgħu jagħtu iktar indikazzjonijiet dwar il-bżonn tat-testijiet tan-newrotossiċità.

II.6.4.2.2.3. It-testijiet tan-newrotossiċità għandhom isiru bir-rotta orali u għandhom isegwu l-pariri mogħtija fil-Guidelines for the Testing of Chemicals - Test Guideline 424 ([1]) tal-Organizzazzjoni għall-Kooperazzjoni u l-Iżvilupp Ekonomiċi ("OECD") dwar il-metodoloġija li għandha tintuża fi studji tan-newrotossiċità fir-rodituri. Dan l-istudju jista' jitwettaq bħala studju separat jew jista' jiġi inkorporat fi studji oħra tat-tossiċità b'doża ripetuta.

II.6.4.2.2.4. Għalkemm Test Guideline 424 tal-OECD ma jindirizzax speċifikament l-effetti fuq l-attività tal-aċetilkolinesterażi, dan il-punt tat-tmiem għandu jiġi inkluż fl-istudji kollha tat-tossiċità b'doża ripetuta għas-sustanzi speċifiċi magħrufa jew suspettati li għandhom attività bħal din (pereżempju, l-organofosfati jew il-karbamati). It-testijiet għall-inibizzjoni tal-kolinesterażi għandhom jinkludu mill-inqas il-kejl fil-moħħ u fl-eritroċiti.

II.6.4.2.2.5. Jekk sustanza tkun ġiet murija li tikkawża newropatoloġija jew in-newrotossiċità fl-adulti, jew li tikkawża tipi oħra ta' tossiċità li huma indikattivi tal-involviment tas-sistema nervuża fil-fażi tal-iżvilupp, it-testijiet tan-newrotossiċità fil-fażi tal-iżvilupp jistgħu jitqiesu meħtieġa. F'każ bħal dan, it-Test Guideline 426 ([2]) tal-OECD li jagħti pariri dwar il-metodoloġija li għandha tintuża fl-istudji dwar in-newrotossiċità fil-fażi tal-iżvilupp għandu jiġi segwit. L-istudju estiż tat-tossiċità riproduttiva f'ġenerazzjoni waħda (OECD Test Guideline 443 ([3])) jipprovdi wkoll għall-ittestjar tan-newrotossiċità fil-fażi tal-iżvilupp.

II.6.4.2.2.6. L-organofosfati għandhom jiġu ttestjati għan-newrotossiċità mdewma f'assaġġ fuq it-tiġieġ li jinkorpora l-kejl tal-esterażi involuta fin-newropatija ("NTE") fit-tessut tal-moħħ. Kemm l-esponiment ta' darba (OECD Test Guideline 418 ([4])) kif ukoll l-esponiment ripetut (OECD Test Guideline 419 ([5])) għandhom jiġu kkunsidrati. Filwaqt li l-istudji ta' doża singola li jsiru skont l-OECD Test Guideline 418 jistgħu jippermettu biss l-identifikazzjoni ta' effett newrotossiku mdewwem, l-istudji b'doża ripetuta (OECD Test Guideline 419) jistgħu jippermettu l-identifikazzjoni ta' NO(A)EL jew BMDL.

II.6.4.2.2.7. L-istudji tan-newrotossiċità għandhom jippermettu l-istabbiliment ta' NO(A)ELs jew LO(A)ELs jew BMDL li għandhom jitqiesu meta tkun qed tiġi determinata l-ADI tossikoloġika jew il-limitu alternattiv.

II.6.4.3. Proprjetajiet mikrobijoloġiċi tar-residwi

II.6.4.3.1. *Effetti potenzjali fuq il-flora tal-imsaren tal-bniedem*

II.6.4.3.1.1. Għal sustanzi b'attività antimikrobika, l-effetti antimikrobiċi fuq il-flora intestinali tal-bniedem jistgħu jseħħu f'dożi iktar baxxi minn dawk meqjusa li jikkawżaw it-tossiċità fit-testijiet tat-tossiċità. Għal dawn is-sustanzi, għandha tiġi stabbilita ADI f'konformità ma' *VICH GL36: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* ([6]).

II.6.4.3.1.2. Id-dejta għandha tintuża biex tiġi derivata ADI mikrobijoloġika.

II.6.4.3.1.3. Ir-riskji li jirriżultaw mir-residwi għandhom ikunu distinti b'mod ċar mir-riskju potenzjali għas-saħħa tal-bniedem assoċjat mal-inġestjoni ta' ikel li joriġina mill-annimali li jkun fih batterji reżistenti magħżula taħt il-pressjoni ta' terapija antimikrobika.

([1]) Test OECD Nru 424: Neurotoxicity Study in Rodents (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).
([2]) Test OECD Nru 426: Developmental Neurotoxicity Study (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).
([3]) Test OECD Nru 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).
([4]) Test OECD Nru 418: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).
([5]) Test OECD Nru 419: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en).
([6]) VICH GL36 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

II.6.4.3.1.4. Kif deskritt f'VICH GL36, iż-żewġ punti tat-tmiem ta' tħassib li ġejjin għandhom jiġu indirizzati b'rabta mal-istabbiliment tal-ADI mikrobijoloġika:

(a) it-tfixkil tal-ostaklu kontra l-kolonizzazzjoni - l-ewwel punt tat-tmiem tat-tħassib għandu jindirizza l-kwistjoni dwar jekk l-inġestjoni ta' residwi ta' sustanzi antimikrobijoloġikament attivi fl-ikel li joriġina mill-annimali huwiex ta' riskju għas-saħħa tal-bniedem mit-tfixkil ta' funzjoni tal-ostaklu kontra l-kolonizzazzjoni tal-flora intestinali normali;

(b) żieda fil-popolazzjoni tal-batterji reżistenti - it-tieni punt tat-tmiem ta' tħassib għandu jindirizza l-kwistjoni dwar jekk l-inġestjoni tar-residwi ta' sustanzi antimikrobijoloġikament attivi hijiex ta' riskju għas-saħħa tal-bniedem li jirriżulta minn żieda fil-popolazzjoni tal-batterji reżistenti minħabba batterji li issa saru reżistenti meta qabel kienu sensittivi jew minħabba żieda relattiva fil-proporzjon ta' organiżmi inqas sensittivi.

II.6.4.3.1.5. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

II.6.4.3.1.6. Jekk ma jsirux testijiet tal-effetti fuq il-flora intestinali tal-bniedem, in-nuqqas ta' din id-dejta għandu jiġu ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tagħha għandu jiġi diskuss.

II.6.4.4. Osservazzjonijiet fil-bniedem

II.6.4.4.1. Kull dejta disponibbli dwar l-effetti tas-saħħa li jidhru fil-bniedem wara l-esponiment għas-sustanza għandha tiġi pprovduta. Din id-dejta tista' tkun marbuta mal-esponiment intenzjonali tal-bnedmin (eż. meta s-sustanza tintuża fil-mediċina tal-bniedem) jew mal-esponiment mhux intenzjonat (pereżempju, rapporti dwar l-esponiment fuq il-postijiet tax-xogħol). Din id-dejta tista' tiffoka fuq sejbiet epidemjoloġiċi, farmakoloġiċi, tossikoloġiċi jew kliniċi.

II.6.4.4.2. Id-dejta marbuta mal-esponiment tal-bnedmin tista' tipprovdi informazzjoni addizzjonali utli dwar il-profil tossikoloġiku kumplessiv tas-sustanza, u tista' wkoll tipprovdi informazzjoni dwar is-sensittività komparattiva tal-bnedmin u tal-annimali, anki jekk din ma' tistax tintuża għad-derivazzjoni tal-ADI. F'xi każijiet, din id-dejta tista' tkun utli biex isostni l-argumenti dwar ir-rilevanza (jew in-nuqqas ta' rilevanza) ta' ċerti sejbiet fl-annimal tal-laboratorju.

II.6.5. *Sejbiet ta' korpi xjentifiċi tal-UE jew internazzjonali oħra*

II.6.5.1. Jekk ikunu saru evalwazzjonijiet relevanti tas-sustanza minn korpi xjentifiċi internazzjonali u tal-UE oħrajn inkluż l-EFSA, l-ECHA, il-JECHA u l-Laqgħat Konġunti tal-FAO u tal-WHO dwar ir-Residwi tal-Pestiċidi ("JMPR"), dan għandu jissemma, flimkien mal-konklużjonijiet li ntlaħqu.

II.6.6. *Determinazzjoni tal-ADI jew ta' limitu alternattiv*

II.6.6.1. Determinazzjoni tal-ADI

Ġeneralment, l-ADI għandha tkun derivata mid-dejta farmakoloġika, tossikoloġika jew mikrobijoloġika għalkemm, fejn teżisti dejta xierqa, tista' tiġi derivata minn dejta tal-bnedmin.

II.6.6.1.1. *Derivazzjoni tal-ADI tossikoloġika*

II.6.6.1.1.1. L-ADI tossikoloġika għandha tiġi derivata bid-diviżjoni tan-NO(A)EL/BMDL tossikoloġiku magħżul b'fattur ta' inċertezza, sabiex jittieħed kont tal-varjazzjoni interspeċi possibbli (jiġifieri d-differenzi bejn is-sensittività tal-bnedmin u dik tal-annimali tal-laboratorju) u tal-varjazzjoni intraspeċi (jiġifieri d-differenzi fis-sensittività fil-popolazzjoni tal-bnedmin). Il-fattur tal-inċertezza jista' jiġi aġġustat sabiex iqis inċertezzi oħrajn, skont il-bżonn (ara hawn taħt).

II.6.6.1.1.2. Il-formula li tintuża biex tiġi determinata l-ADI tossokoloġika għandha tkun kif ġej:

ADI (mg/kg bw/day) = NOAEL jew BMDL (mg/kg bw/day) diviż bil-Fattur tal-Inċertezza

II.6.6.1.1.3. L-għażla ta' NO(A)EL jew BMDL u tal-fattur tal-inċertezza għandha tiġi ġġustifikata.

II.6.6.1.1.4. Sakemm mhux iġġustifikat mod ieħor, l-ADI tossikoloġika għandha tkun derivata mill-inqas NO(A)EL/BMDL osservat fl-iktar speċi sensittiva fl-istudji tossikoloġiċi. F'ċerti ċirkustanzi, ġustifikazzjoni għall-użu ta' punt tat-tluq alternattiv tista' tkun possibbli (pereżempju, jekk tkun teżisti dejta li turi li l-effett osservat fil-LO(A)EL fl-aktar speċi sensittiva mhuwiex rilevanti għall-bniedem).

II.6.6.1.1.5. Jekk jintuża l-approċċ tad-doża ta' riferiment ("BMD" - benchmark dose), il-BMDL għandu jintuża bħala l-punt tat-tluq għad-derivazzjoni tal-ADI. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-għażla tal-punt tat-tmiem kritiku mhux mistennija tkun differenti jekk jintuża l-approċċ BMDL minflok l-approċċ NO(A)EL, billi japplikaw l-istess kunsiderazzjonijiet bijoloġiċi.

II.6.6.1.1.6. Fl-għażla tal-valuri normali għad-daqs tar-rispons li għalih tiġi derivata BMDL (jiġifieri r-rispons ta' riferiment ("BMR")), fejn jidħlu l-mudelli ta' doża-rispons irrakkomandati kif ukoll fejn jidħol ir-rappurtar tar-riżultati tal-analiżi BMD, għandha tiġi segwita l-gwida fl-Opinjoni Xjentifika tal-EFSA dwar l-Użu tal-approċċ tad-doża ta' riferiment ([1]).

II.6.6.1.1.7. B'rabta mal-fatturi ta' inċertezza, il-preżunzjoni normali hija li l-bnedmin jistgħu jkunu sa 10 darbiet aktar sensittivi mill-ispeċijiet tal-annimali użati fit-test u li d-differenza fis-sensittività fil-popolazzjoni tal-bnedmien tinsab f'firxa ta' għaxra. Għaldaqstant, jekk wieħed jassumi li huma disponibbli studji xierqa, għandu normalment jiġi applikat fattur ta' inċertezza ta' 100.

II.6.6.1.1.8. Meta r-riżultati tal-istudji fuq l-annimali jindikaw li hemm effetti tetratoġeniċi f'dożi li ma jikkawżawx it-tossiċità materna, għandu jiġi applikat fattur ta' inċertezza ta' massimu ta' 1 000 lin-NO(A)EL jew lill-BMDL għat-teratoġeniċità. Għall-karċinoġeni fil-limitu mhux ġenotossiku, jista' jintuża fattur ta' inċertezza ta' massimu ta' 1 000 skont il-mekkaniżmu involut.

II.6.6.1.1.9. Jista' jiġri li l-aktar punt tat-tmiem sensittiv jiġi osservat fi speċi u/jew fi studju fejn il-gruppi kollha tad-doża jipproduċu effetti sinifikanti meta mqabbel mal-grupp tal-kontroll. F'dawn il-każijiet, l-approċċ BMDL għandu jiġi rakkomandat biex jistabbilixxi l-punt tat-tluq ("POD", point of departure) li minnu tiġi derivata ADI. Alternattivament, jekk l-effett osservat fl-inqas doża jkun rispons minuri biżżejjed, jista' jkun possibbli li tiġi stabbilita ADI abbażi ta' dan il-LO(A)EL. F'dan il-każ fattur addizzjonali ta' inċertezza ta' bejn 2 u 5 għandu jintuża biex iqis li l-punt ta' referenza tal-LO(A)EL huwa distanza mhux magħrufa 'l fuq mil-limitu "veru".

II.6.6.1.1.10. L-għażla tal-fatturi tal-inċertezza għall-użu fid-derivazzjoni tal-ADI ma għandhiex tiddependi minn jekk jittieħdx NO(A)EL jew BMDL bħala l-POD.

II.6.6.1.1.11. Meta l-ADI tkun stabbilita abbażi ta' dejta dwar il-bnedmin, ma jkunx hemm fattur ta' inċertezza li jrid jiġi applikat għall-estrapolazzjoni mill-annimali għall-bnedmin. Għalhekk, meta tintuża dejta umana ta' kwalità tajba biex minnha tiġi derivata l-ADI, jixraq li jiġi applikat fattur ta' inċertezza ta' 10 biss, biex jagħmel tajjeb għall-varjazzjoni fir-risponsi individwali bejn il-bnedmin.

II.6.6.1.1.12. L-irfinar tal-approċċ standard għall-għażla tal-fatturi tal-inċertezza jista' jkun aċċettabbli meta tiġi pprovduta ġustifikazzjoni xierqa. Pereżempju, l-użu ta' fatturi ta' inċertezza marbuta mar-rotta (metabolika) jista' jkun xieraq biex jiġi rfinat il-fattur ta' inċertezza standard użat għall-varjabilità (intraspeċi) interindividwali.

II.6.6.1.1.13. Iktar irfinar tal-fatturi ta' inċertezza b'valur ta' għaxra għall-varjazzjoni intraspeċi u interspeci jista' jkun possibbli fuq bażi ta' każ b'każ, meta d-dejta tossikokinetika u tossikodinamika tkun tappoġġa dawn il-fatturi ta' aġġustament.

II.6.6.1.1.14. Għall-multiplikazzjoni tal-fatturi tal-inċertezza, jista' jkun xieraq l-użu ta' approċċi probabilistiċi.

II.6.6.1.1.15. L-użu ta' dawn l-approċċi u ta' approċċi oħrajn għall-irfinar tal-fatturi tal-inċertezza standard għandu jiġi ġġustifikat bis-sħiħ.

II.6.6.1.1.16. Fid-dawl tal-kunsiderazzjonijiet preċedenti, il-fattur tal-inċertezza li jintuża għandu normalment ikollu valur bejn 10 u 1 000. Jistgħu jiġu kkunsidrati valuri oħrajn b'ġustifikazzjoni xierqa.

II.6.6.1.2. *Derivazzjoni tal-ADI farmakoloġika*

II.6.6.1.2.1. L-ADIs farmakoloġiċi ma għandhomx jiġu derivati għas-sustanzi farmakoloġikament attivi kollha billi l-punti tat-tmiem farmakoloġiċi relevanti jistgħu jiġu inklużi fl-istudji tossikoloġiċi. F'dawn il-każijiet, jista' ma jkunx hemm bżonn ta' ADIs tossikoloġiċi u farmakoloġiċi separati.

([1]) Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment (http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150).

II.6.6.1.2.2. Għandha tiġi segwita l-gwida dwar il-ħtieġa għal ADI farmakoloġika kif ipprovduta fil-linji gwida tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju ("CVMP") dwar l-approċċ biex tiġi stabbilita ADI farmakoloġika ([1]). Meta ma tiġix derivata ADI farmakoloġika, għandha tingħata ġustifikazzjoni għall-assenza tagħha.

II.6.6.1.2.3. Meta tkun meħtieġa ADI farmakoloġika, l-approċċ għad-derivazzjoni tagħha għandu jkun analogu ma' dak deskritt hawn fuq fit-taqsima II.6.6.1.1 b'rabta mad-derivazzjoni tal-ADI tossikoloġika. L-unika differenza hija li l-punt tat-tluq li jintuża għad-derivazzjoni tal-ADI farmakoloġika għandu jkun l-inqas NOEL jew BMDL osservat fl-ispeċijiet l-aktar sensittivi fl-istudji farmakoloġiċi.

II.6.6.1.3. *Derivazzjoni tal-ADI mikrobijoloġiku*

II.6.6.1.3.1. Kid deskritt fit-Taqsima II.6.4.3, l-ADIs mikrobijoloġiċi għandhom jiġu derivati għas-sustanzi b'attività antimikrobika. Il-metodoloġiji għall-istabbiliment tal-ADI mikrobijoloġika jinsabu f'VICH GL 36 u għandhom jiġu segwiti.

II.6.6.1.4. *ADI kumplessiva*

Għandhom jiġu derivati ADIs farmakoloġiċi, tossikoloġiċi u mikrobijoloġiċi separati, skont il-każ, u l-ADI kumplessiva (jiġifieri l-ADI użata fil-valutazzjoni tar-riskju u fl-istabbiliment tal-MRLs) għandha ġeneralment tkun l-aktar waħda baxxa mill-ADIs farmakoloġiċi, tossikoloġiċi u mikrobijoloġiċi.

II.6.6.1.5. *Sustanzi b'effetti mhux relatati mal-limitu massimu*

Għal sustanzi li jistgħu jwasslu għal effetti li mhux relatati mal-limitu massimu, bħall-karċinoġeni ġenotossiċi, id-derivazzjoni ta' NO(A)EL jew BMDL ma tkunx possibbli minħabba l-inċertezza fl-istabbiliment ta' limitu għal dawn l-effetti. Għal dawn is-sustanzi ma tkunx tista' tiġi derivata ADI.

II.6.6.2. Alternattivi għall-ADI

Għal xi sustanzi jista' ma jkunx possibbli u lanqas ta' sinifikanza li tiġi stabbilita ADI. F'dawn is-sitwazzjonijiet, jistgħu jintużaw alternattivi għall-ADI.

II.6.6.2.1. *Sustanzi li għalihom ġew stabbiliti livelli rakkomandati għall-konsum fid-dieta*

II.6.6.2.1.1. Għall-biċċa l-kbira tal-minerali u tal-mikroelementi hemm livell bażi naturali fil-kompartimenti tal-ġisem tal-bniedem li jirriżulta mill-assorbiment tagħhom minn sorsi tal-ikel jew minn sorsi ambjentali oħrajn, u minn proċessi omeostatiċi jew ta' akkumulazzjoni speċifiċi għal kull element. Huwa importanti li ssir diskriminazzjoni bejn il-mikroelementi essenzjali li għalihom hemm kemm rekwiżit minimu tad-dieta ta' kuljum u wkoll livell ta' konsum massimu u bejn l-elementi mhux essenzjali li huma kkunsidrati bħala mhux mixtieqa jew saħansitra tossiċi għall-bnedmin.

II.6.6.2.1.2. L-approċċ tal-ADI mhux xieraq biex jintuża fil-valutazzjoni tal-elementi essenzjali, billi jista' jkun hemm effetti f'livelli ta' esponiment baxxi ħafna, li jirrappreżentaw xi nuqqas fil-provvista. Għall-biċċa l-kbira tal-minerali u tal-mikroelementi ġew stabbiliti livelli tal-konsum fid-dieta rakkomandati minn korpi xjentifiċi rilevanti (pereżempju, l-UE/EFSA; il-WHO). L-estimi tal-esponiment djetetiku ta' kuljum għall-elementi essenzjali jistgħu jiġu mqabbla ma' valuri ta' referenza xierqa, bħad-doża rakkomandata ta' kuljum ("RDI", recommended daily intake), il-valur referenzjarju djetetiku ("DRVs" dietary reference values, li qabel kien: id-doża rakkomandata ta' kuljum ("RDA", recommended daily allowances), id-doża tollerabbli ta' kuljum ("TDI", tolerable daily intakes) jew id-doża tollerabbli fil-ġimgħa ("TWIs", tolerable weekly intakes) u d-doża tollerabbli fil-ġimgħa provviżorja ("PTWI", provisional tolerable weekly intakes). Dawn il-valuri jistgħu jintużaw fil-valutazzjoni tar-riskju, b'mod analogu għall-ADI. L-esponiment kombinat li jirriżulta mir-residwi relatati mat-trattament u mill-esponiment minn sorsi fid-dieta u minn sorsi naturali ma għandux jisboq il-valuri ta' referenza rispettivi.

II.6.6.2.1.3. Dan l-approċċ jista' jkun xieraq għall-minerali, l-elementi, il-vitamini u kostitwenti naturali oħra tal-ikel li għalhom ġew stabbiliti livelli tal-konsum djetetiku rakkomandati rilevanti.

([1]) Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)

II.6.6.2.2. *Sustanzi li l-konsumaturi jkunu esposti għalihom mill-ikel jew minn sorsi oħra u li għalihom ma ġewx stabbiliti l-livelli tal-konsum rakkomandat*

II.6.6.2.2.1. Meta l-esponiment tal-konsumatur għal residwi tas-sustanza attiva fl-ikel li joriġina mill-annimali jkun negliġibbli jew baxx ħafna meta mqabbel mal-livell ta' esponiment li diġà jseħħ minħabba l-preżenza tal-materjal fl-ambjent jew li diġà preżenti fil-prodotti (b'mod partikolari l-ikel), allura jista' jkun possibbli li jiġi argumentat li l-impatt (f'termini tal-esponiment tal-konsumatur għar-residwi) tal-użu propost fil-prodotti mediċinali veterinarji huwa negliġibbli u li l-istabbiliment tal-ADI mhux meħtieġ. Għandha tiġi pprovduta stima tal-agħar każ ta' livelli tar-residwi li jistgħu jseħħu minħabba l-użu propost tas-sustanza, flimkien ma' stima tal-esponiment tal-konsumatur li jirriżulta. Dan għandu jiġi mqabbel mal-livell ta' esponiment li huwa magħruf li jseħħ minħabba sorsi oħra. Dan l-approċċ jista' jkun partikolarment rilevanti għall-mediċini veġetali u l-estratti veġetali, kif ukoll għall-aċidi organiċi naturali (pereżempju, l-aċidu ossaliku).

II.6.6.2.2.2. Il-kompożizzjoni kimika tal-prodotti erbali/veġetali (inkluż l-estratti) hija tipikament kumplessa u tista' tkun differenti ħafna mill-kompożizzjoni tar-residwi li jibqgħu fil-prodotti tal-ikel derivati minn annimali ttrattati. Minħabba l-kumplessità tal-materjal oriġinarju, jista' ma jkunx prattiku, jew saħansitra possibbli, li jiġu identifikati r-residwi li jirriżultaw. Għal dawn is-sustanzi, tista' tkun xierqa alternattiva minflok l-approċċ standard ibbażat fuq l-ADI.

II.6.6.2.2.3. Meta jintuża dan l-approċċ huwa importanti li tiġi eskluża kwalunkwe possibilità ta' effetti mhux relatati mal-limitu bħall-ġenotossiċità.

II.6.6.2.3. *Sustanzi farmakoloġikament attivi endoġeni*

II.6.6.2.3.1. Jekk is-sustanza farmakoloġikament attiva tkun identika għal molekula prodotta b'mod endoġenu, jista' jkun possibbli li jintwera li l-livell ta' esponiment tal-konsumatur li jseħħ minħabba r-residwi fl-ikel li joriġina mill-annimali huwa insinifikanti meta mqabbel mal-livell tal-esponiment tal-bniedem għas-sustanza endoġena.

II.6.6.2.3.2. L-esponiment tal-bniedem għal dawn is-sustanzi jista' jkun mistenni li jkollu oriġini kemm eżoġena (residwi relatati mat-trattament, flimkien mal-livelli naturali f'ikel li joriġina mill-annimali) u endoġena (oriġini fiżjoloġika fil-bniedem). Il-valutazzjoni tar-riskju tar-residwi hija kkumplikata minħabba d-diffikultà fil-valutazzjoni tar-rispons probabbli tal-inġestjoni ta' livelli eżoġeni baxxi meta l-bnedmin huma kontinwament esposti għal livelli għolja u varjabbli tas-sustanza prodotta b'mod endoġenu u livelli djetetiċi varjabbli. Barra minn hekk, għal ħafna sustanzi attivi (bħall-ormoni u l-kortikosterojdi), l-esponiment eżoġenu jista' jwassal għar-regolazzjoni tal-produzzjoni endoġena li, min-naħa tagħha, tista' tibdel il-livelli tal-ormoni endoġeni u r-rispons kumplessiv. Dan jikkumplika l-interpretazzjoni tal-istudji tossikoloġiċi konvenzjonali u d-derivazzjoni tal-ADI. Barra minn hekk, l-estrapolazzjoni tas-sejbiet fl-annimali tal-laboratorju għas-sitwazzjoni fil-bniedem tista' tkun diffiċli minħabba d-differenzi speċifiċi kumplessi fil-mekkaniżmi regolatorji bijokimiċi/farmakodinamiċi.

II.6.6.2.3.3. L-esponiment tal-konsumaturi għar-residwi jista' jiġi stmati billi jitqabbel il-konsum eċċessiv tar-residwi mill-ikel relatat mat-trattament mal-konsum tas-sustanza minn annimali mhux ittrattati (b'livelli ta' bażi naturali). Dan jista' mbagħad jitqabbel mal-produzzjoni endoġena ta' kuljum mill-bniedem tas-sustanza. Id-differenzi (analogi) possibbli speċifiċi tal-ispeċijiet (analogi) għandhom jiġu diskussi.

II.6.6.2.3.4. Dan l-approċċ jista' jkun xieraq għall-ormoni u għal sustanzi oħrajn li jiġu prodotti b'mod endoġenu.

II.6.6.2.4. *Sustanzi li ma għandhomx bijodisponibilità*

II.6.6.2.4.1. Għal sustanzi li ma jiġux assorbiti wara l-inġestjoni orali, l-esponiment sistemiku huwa negliġibbli (jew saħansitra ineżistenti). Għal dawn is-sustanzi mhuwiex possibbli li jiġu stabbiliti NO(A)EL jew BMDL u ADI konvenzjonali. Il-valutazzjoni tar-riskju għal dawn it-tipi ta' sustanzi għandha normalment tiddependi fuq id-dimostrazzjoni tan-nuqqas ta' bijodisponibilità orali f'mudelli xierqa jew, skont il-każ, permezz ta' prova tad-degradazzjoni u/jew tal-inattivazzjoni fil-kundizzjonijiet gastriċi (aktarx f'mudelli *in vitro*) Barra minn hekk, għal sustanzi bħal dawn, l-effetti lokali possibbli fuq fis-sistema gastrointestinali (inklużi l-effeti mikrobijoloġiċi fuq l-ostaklu kontra l-kolonizzazzjoni) għandhom jiġu indirizzati.

III. FAJL TAR-RESIDWI

III.1. B'mod ġenerali, għandu jkun meħtieġ pakkett sħiħ ta' dejta dwar ir-residwi. Jekk ma hemmx dejta prevista għall-punti tat-tmiem standard, għandha tingħata ġustifikazzjoni dettaljata.

III.2. **Sommarju ddettaljat u kritiku**

III.2.1. Għandu jkun rikjest sommarju ddettaljat u kritiku tal-fajl tar-residwi għall-applikazzjonijiet kollha.

III.2.2. Is-sommarju ddettaljat u kritiku għandu:

(a) jinkludi pożizzjoni ċara dwar l-adegwatezza tad-dejta ppreżentata, fid-dawl tal-għarfien xjentifiku attwali;

(b) ikollu introduzzjoni li tiddeskrivi x-xejra attwali jew proposta tal-użu tas-sustanza kkonċernata fit-trobbija tal-annimali u taqsira ta' kwalunkwe esperjenza oħra fl-użu tagħha;

(c) iqis il-punt sa fejn is-sustanza kkonċernata għandha similaritajiet ma' sustanzi magħrufa oħrajn, li jistgħu jkunu rilevanti għall-evalwazzjoni;

(d) ikopri r-rekwiżiti standard tad-dejta kollha, kif stabbilit fir-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2017/12, jipprovdi evalwazzjoni kritika tal-istudji sperimentali disponibbli u interpretazzjoni tar-riżultati;

(e) jipprovdi ġustifikazzjoni xjentifika għall-ommissjoni ta' kwalunkwe studju standard;

(f) jipprovdi deskrizzjoni u spjega tas-sejbiet ewlenin għal kull studju. Il-kwistjonijiet li ġejjin għandhom jiġu diskussi: l-ispeċijiet tal-annimali użati (speċi, razza, sess, età, piż, eċċ.), il-kundizzjonijiet tat-test (trobbija, dieta, eċċ.), il-punti tal-ħin u l-għadd ta' annimali għal kull punt ta' ħin, il-produzzjoni tal-ħalib u tal-bajd jekk applikabbli, it-teħid tal-kampjuni (daqs tal-kampjun, il-ġbir u l-ħżin), u l-metodi analitiċi użati;

(g) jiġbor fil-qosor u jiddiskuti l-letteratura xjentifika rilevanti, inkluż ir-rapporti tal-evalwazzjonijiet imwettqa minn korpi xjentifiċi oħra (bħalma huma l-EFSA jew il-JECFA). Jekk jintużaw referenzi dettaljati għal-letteratura xjentifika ppubblikata, għandhom jintlaħqu r-rekwiżiti kollha stipulati fil-Prinċipji Ġenerali, il-punt 5(I.5) kemm jista' jkun;

(h) jinkludi informazzjoni dwar il-kwalità ta' lottijiet ta' sustanzi tat-test użati fi studji tar-residwi. Kull rabta bejn is-sejbiet u l-kwalità tas-sustanzi tat-test u/jew tal-prodotti mediċinali għandha tiġi indikata. Kull meta jkun meħtieġ, għandha tiġi ppreżentata evalwazzjoni kritika tal-impuritajiet preżenti fl-ingredjent attiv u għandha tingħata informazzjoni dwar l-influwenza potenzjali tagħhom fuq il-farmakokinetika, il-metaboliżmu, il-kinetika tar-residwi u l-metodi analitiċi għad-determinazzjoni tar-residwi. L-implikazzjonijiet ta' kwalunkwe differenza fil-kiralità, fil-forma kimika, u fil-profil tal-impuritajiet bejn is-sustanza użata fl-istudji tar-residwi u l-forma li għandha titqiegħed fis-suq għandhom jiġu diskussi;

(i) jiddiskuti l-istatus tal-prattika tajba tal-laboratorju tal-istudji sottomessi;

(j) jiddiskuti n-nuqqasijiet possibbli fid-disinn u fit-twettiq tal-istudji u fid-dokumentazzjoni tagħhom, b'referenza għall-gwidi ppubblikati tal-Aġenzija u gwidi oħrajn. Kull devjazzjoni mill-gwida applikabbli għandha tissemma' u l-impatt tad-devjazzjoni għandu jiġi diskuss u ġġustifikat xjentifikament;

(k) jikkumenta fuq l-użu tal-annimali tal-laboratorju fl-istudji u jekk l-istudji sarux skont id-Direttiva 2010/63/UE;

(l) jiġġustifika l-ommissjoni ta' studji partikolari u jiddiskuti r-rekwiżiti għal studji addizzjonali;

(m) jipprovdi taqsima dwar il-kunsiderazzjonijiet tal-ġestjoni tar-riskju, li tindirizza l-kwistjonijiet deskritti fl-Anness II hawn taħt, u tispjega d-derivazzjoni tal-MRLs proposti.

III.2.3. L-Annessi tas-Sommarju ddettaljat u kritiku għandu jinkludi:

(a) lista ta' referenzi - il-lista tar-referenzi kollha għandha tingħata skont l-istandards aċċettati internazzjonalment. Ir-referenzi nfushom għandhom jiġu inklużi fid-dossier;

(b) Rapporti tal-istudji forma ta' tabelli - sommarji f'għamla ta' tabelli tar-rapporti tal-istudji tas-sommarju dettaljata u kritiku għandhom jingħataw. Barra minn hekk, sett sħiħ tar-rapporti tal-istudju għandu jiġi inkluż fid-dossier.

III.3. **Metaboliżmu u kinetika tar-residwi fl-ispeċijiet fil-mira**

III.3.1. Id-dejta dwar il-metaboliżmu u r-residwi għandha tikkaratterizza r-residwi preżenti fi prodotti tal-ikel rilevanti, biex turi l-progressjoni tat-tnaqqis tagħhom għal livell sikur (normalment ibbażat fuq l-ADI) u sabiex ikunu jistgħu jiġu derivati l-MRLs.

III.3.2. Id-dejta għandha tingħata fil-forma ta' studju dwar it-tnaqqis tar-residwi totali li jipprovdi dejta dwar il-prodott mediċinali oriġinarja u l-metaboliti ewlenin tiegħu fil-prodotti tal-ikel rilevanti, u l-bidla fil-livelli tagħhom maż-żmien. L-istudji tar-residwi totali normalment jużaw prodotti mediċinali radjutikketati għalkemm id-dejta minn studji mhux radjotikkettati jistgħu jiġu pprovduti fejn ikun xieraq (pereżempju jekk ikun magħruf li s-sustanza ma tiġix metabolizzata) Ħafna drabi jiġi pprovdut ukoll studju separat dwar it-tnaqqis tar-residwu markatur, bl-użu ta' prodott mediċinali mhux tikkettat u bil-monitoraġġ tat-tnaqqis tar-residwu markatur fil-prodotti tal-ikel rilevanti matul iż-żmien. Id-dejta dwar ir-residwi totali u dwar ir-residwu markatur tista' tingħata permezz ta' studju radjutikkettat wieħed li juża wkoll metodu mhux radjutikkettat ivvalidat kif xieraq biex jimmonitorja t-tnaqqis tar-residwu markatur.

III.3.3. Il-materjal tat-test għandu jkun fih is-sustanza tat-tħassib f'konċentrazzjoni rappreżentattiva. Dan għandu jiġi amministrat bir-rotta intiża tal-amministrazzjoni tal-prodott proposta, fl-ogħla doża intiża u għat-tul massimu intiż tat-trattament jew għaż-żmien meħtieġ biex jinkiseb stat ta' ekwilibriju fit-tessuti li jittieklu. L-istudji għandhom isiru f'annimali li huma rappreżentattivi tal-popolazzjonijiet fil-mira proposti.

III.3.4. Il-gwida pprovduta fi *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* ([1]) għandha tiġi segwita biex għall-monitoraġġ (il-kwantifikazzjoni) tat-tnaqqis tar-residwi totali u tal-metaboliti ewlenin maż-żmien. Dawn l-istudji għandhom normalment isiru bl-użu ta' prodott mediċinali radjotikketat.

III.3.5. Il-gwida pprovduta fi *VICH GL49: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies* ([2]) għandha tiġi segwita sabiex turi li l-istandards tal-metodu analitiku u sabiex tinkiseb dejta dwar it-tnaqqis tar-residwi tal-markatur ta' kwalità aċċettabbli.

III.3.6. Il-gwida speċifika relatata mal-istudji dwar ir-residwi li għandhom jitwettqu għal sustanzi maħsuba għall-użu fin-naħal tal-għasel tingħata fi *VICH GL56*: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods* ([3]) għandha tiġi segwita.

III.3.7. L-istudju tar-residwi totali (normalment isir bi prodott mediċinali radjotikkettat) għandu jagħti informazzjoni dwar:

(a) it-tnaqqis tar-residwu maż-żmien mill-prodotti relevanti tal-ikel ta' annimali ttrattati;

(b) l-identità ta-komponenti maġġuri tar-residwi totali fil-prodotti tal-ikel relevanti;

(c) ir-relazzjonijiet kwantitattivi bejn il-komponenti maġġuri tar-residwi u r-residwi totali.

Din id-dejta għandha tintuża sabiex jiġi stabbilit ir-residwu markatur u l-proporzjon tal-markatur u r-residwi totali għal kull prodott tal-ikel rilevanti.

([1]) VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

([2]) VICH GL49 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

([3]) VICH GL56 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

III.3.8. Għandu jiġi identifikat residwu markatur xieraq. Ir-residwu markatur jista' jkun il-prodott mediċinali oriġinarju, kwalunkwe wieħed mill-metaboliti tiegħu jew taħlita ta' dawn it-tnejn. Ir-residwu markatur għandu jkollu l-karatteristiċi li ġejjin:

(a) għandu jkollu relazzjoni magħrufa bejnu u l-konċentrazzjoni tar-residwu totali fit-tessut/prodottt tal-ikel ta' interess;

(b) ikun xieraq għall-użu fit-testijiet għall-preżenza tar-residwi fil-punt tal-ħin ta' interess;

(c) ikollu metodu analitiku prattikabbli biex jitkejjel fil-livell tal-MRL.

III.3.9. Il-proporzjon tal-markatur u r-residwi totali jiddeskrivi r-relazzjoni bejn ir-residwu markatur u r-residwi totali f'kull prodott tal-ikel rilevanti. Dan il-proporzjon jista' jkun differenti fi prodotti tal-ikel differenti u, billi jista' jvarja maż-żmien, għandu jiġi stabbilit saż-żmien li jikkorrispondi ma' dak li fih ir-residwi ta' tħassib huma mistennija li jkunu inqas mill-ADI. Il-proporzjon tal-markatur u r-residwi totali għandu jintuża għall-kalkolu tal-konsum/biex jiġi kkalkulat l-esponiment potenzjali tal-konsumatur għal residwi totali minn dejta marbuta mar-residwu markatur.

III.3.10. Bil-monitoraġġ tat-tnaqqis tar-residwi totali fil-tessuti li jittieklu/prodotti tal-ikel, il-punt tal-ħin li fih ir-residwi totali jkunu inqas mill-ADI (jew il-frazzjoni tal-ADI disponibbli għall-użu) għandu jiġi stabbilit. F'kull tessut/prodott tal-ikel, il-konċentrazzjoni tar-residwu markatur magħżul f'dan il-punt tal-ħin għandha tittieħed bħala l-punt tat-tluq li minnu l-MRL għandu jiġi żviluppat.

III.3.11. L-informazzjoni mill-istudju tal-metaboliżmu għandha wkoll tippermetti t-tqabbil tal-metaboliti prodotti fl-ispeċijiet tal-annimali fil-mira ma' dawk prodotti fl-ispeċijiet tal-annimali tal-laboratorju sabiex ikun żgurat li r-residwi maġġuri li għalihom se jiġu esposti l-konsumaturi (jiġifieri l-metaboliti maġġuri prodotti fl-ispeċijiet fil-mira) ġew ittestjati b'mod adegwat fi studji tat-tossiċità fuq annimali tal-laboratorju.

III.3.12. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

III.4. Dejta ta' monitoraġġ u esponiment, jekk rilevanti

III.4.1. Id-dejta l-monitoraġġ jew tal-esponiment tas-sustanza farmakoloġikament attiva ma għandhiex tkun meħtieġa. Madankollu, jekk tkun disponibbli, tista' tipprovdi informazzjoni addizzjonali f'ċerti każijiet, jiġifieri għal sustanzi li huma diġà preżenti fl-ambjent (b'mod naturali jew b'riżultat tal-użu fis-settur veterinarju jew setturi oħrajn). Din id-dejta tista' tkun utli għad-determinazzjoni tal-livelli bażi li l-konsumaturi jistgħu diġà jkunu esposti għalihom. Jekk din id-dejta tkun disponibbli, kemm bħala riżultati ppubblikati minn korpi uffiċjali ta' monitoraġġ tar-residwi jew bħala riżultati ta' riċerka akkademika jew riċerka oħra, din għandha tiġi pprovduta.

III.5. Metodu analitiku tar-residwi

III.5.1. Għandu jiġi pprovdut rapport ta' validazzjoni tal-metodu analitiku użat għall-kwantifikazzjoni tar-residwu markatur fl-istudju tar-residwi. Il-validazzjoni għandha turi li l-metodu analitiku jikkonforma mal-kriterji applikabbli għall-karatteristiċi tal-prestazzjoni rilevanti. Il-gwida speċifika dwar il-validazzjoni tal-metodi analitiċi hija pprovduta fi VICH GL49 u għandha tiġi segwita.

III.5.2. Il-metodi analitiċi għandhom jiġu pprovduti mill-inqas għal dawk il-prodotti tal-ikel u l-ispeċijiet li għalihom ġew rikjesti l-MRLs.

III.5.3. Id-disponibbiltà tal-istandards għandha tiġi kkonfermata u għandhom jingħataw id-dettalji ta' kuntatt sabiex ikun jista' jsir skambju ta' informazzjoni, jekk ikun hemm bżonn, bejn ir-rappreżentanti tal-UE u l-persunal tal-laboratorju ta' referenza nazzjonali u l-kumpanija.

III.5.4. Kull meta r-rekwiżiti ta' hawn fuq ma jiġux segwiti, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

III.5.5. Il-metodu analitiku għandu jiġi evalwat għall-konformità ma' VICH GL49 kif ukoll mal-punti addizzjonali mressqa hawn fuq. Barra minn hekk, l-Aġenzija għandha tikkonsulta l-Laboratorju ta' Referenza Ewropew għall-kontroll tar-residwi għat-tip partikolari tas-sustanza dwar l-adegwatezza tal-metodi disponibbli u tad-dejta tal-validazzjoni.

III.5.6. Wara li tingħata l-opinjoni tal-Aġenzija, id-dejta ta' validazzjoni tista' tinqasam mal-laboratorji ta' referenza l-oħra tal-UE u ma' dawk nazzjonali sabiex jiġi ffaċilitat l-iżvilupp ta' metodi xierqa minn dawk l-awtoritajiet.

III.6. Effetti potenzjali fuq il-mikroorganiżmi użati għall-ipproċessar industrijali tal-ikel

III.6.1. L-evalwazzjoni tar-residwi għandha tinkludi valutazzjoni tal-effetti potenzjali tar-residwi mikrobijoloġikament attivi fuq il-mikroorganiżmi użati għall-ipproċessar industrijali tal-ikel, partikolarment fir-rigward tal-manifattura tal-prodotti tal-ħalib.

III.6.2. Id-dejta għandha tintuża biex tiġi stabbilita konċentrazzjoni tar-residwi mingħajr effett fuq il-kulturi li jibdew il-fermentazzjoni. Dan għandu jkun ikkunsidrat fid-derivazzjoni tal-MRLs, sabiex ikun żgurat li r-residwi preżenti fi prodotti tal-ikel rilevanti (jiġifieri l-ħalib) ma jkunux preżenti f'livelli li jkollhom impatt fuq il-kulturi li jibdew il-fermentazzjoni tal-prodotti tal-ħalib.

III.6.3. L-istudji li jridu jsiru għandhom isegwu l-gwida tal-Aġenzija għall-valutazzjoni tal-effett tas-sustanzi antimikrobiċi fuq il-kulturi li jibdew il-fermentazzjoni tal-prodotti tal-ħalib ([1]).

III.6.4. Kull meta l-gwida stabbilita ma tiġix segwita, għandha tingħata ġustifikazzjoni u l-impatt għandu jiġi diskuss.

III.6.5. Jekk ma jsirux testijiet tal-mikroorganiżmi użati għall-ipproċessar tal-ikel industrijali, in-nuqqas ta' din id-dejta għandu jiġu ġġustifikat xjentifikament u l-impatt tal-assenza tagħha għandu jiġi diskuss.

III.7. Sejbiet ta' korpi xjentifiċi tal-UE jew internazzjonali oħra

III.7.1. Jekk ikunu saru evalwazzjonijiet relevanti tar-residwi tas-sustanza minn korpi xjentifiċi internazzjonali u tal-UE oħra inkluż l-EFSA, l-ECHA, il-JECHA u l-JMPR, dawn għandhom jiġu ppreżentati flimkien mal-konklużjonijiet li ntlaħqu.

([1]) Note for guidance for the assessment of the effect of antimicrobial substances on diary starter cultures (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc)

ANNESS II

Prinċipji metodoloġiċi għar-rakkomandazzjonijiet tal-ġestjoni tar-riskju msemmija fl-Artikolu 7 tar-Regolament (KE) Nru 470/2009

I. ELABORAZZJONI TAL-MRLs

I.1. Derivazzjoni ta' MRLs numeriċi

I.1.1. Meta jitqies xieraq skont dan ir-Regolament li jiġu stabbiliti valuri tal-MRL numeriċi, l-MRLs għandhom rutinament jiġu rrakkomandati għat-tessuti li jittieklu elenkati hawn taħt:

(a) għall-mammiferi minbarra l-ħnieżer: il-muskolu, ix-xaħam, il-fwied u l-kliewi;

(b) għall-ħnieżer u l-pollam: il-muskolu, ix-xaħam u l-ġilda fi proporzjonijiet naturali, il-fwied u l-kliewi;

(c) għall-ħut tal-pinna: muskolu u ġilda fi proporzjonijiet naturali;

(d) jekk is-sustanza tkun proposta għall-użu fi speċijiet li jipproduċu l-ħalib, il-bajd jew l-għasel, l-MRLs għandhom jiġu rrakkomandati għall-ħalib, għall-bajd u/jew għall-għasel, rispettivament, kull fejn possibbli. Għat-tessuti, ir-rakkomandazzjonijiet għall-MRLs fil-ħalib, fil-bajd u fl-għasel għandhom ikunu bbażati fuq dejta li turi li l-profil tat-tnaqqis tar-residwi f'dawn il-prodotti. Meta ma tkunx disponibbli dejta bħal din, jista' jitqies neċessarju li tiġi riservata porzjon mhux użata tal-ADI għall-istabbiliment futur tal-MRLs għal dawn il-prodotti (it-taqsima II.5).

I.1.2. Fid-determinazzjoni tal-MRLs, għandhom jitqiesu l-kwistjonijiet li ġejjin:

(a) l-ADI (jew limitu alternattiv jekk ikun xieraq) - l-MRLs għandhom jiġu rrakkomandati f'livelli li jiżguraw li l-esponiment tal-konsumatur għar-residwi ta' tħassib jibqa' inqas mill-ADI;

(b) ir-residwu markatur propost;

(c) il-proporzjon tar-residwu markatur mar-residwi totali;

(d) id-distribuzzjoni tar-residwi f'dawn it-tessuti li jittieklu — l-MRLs individwali proposti għat-tessuti differenti li jittieklu għandhom jirriflettu d-distribuzzjoni tar-residwi f'dawn it-tessuti. F'dawk il-każijiet fejn ir-residwi f'tessut malajr jaqgħu taħt il-limitu tal-kwantifikazzjoni (l-iżgħar kontenut imkejjel ta' analita li f'livell ogħla minnu tista' ssir id-determinazzjoni tal-analita bi grad ta' eżattezza u preċiżjoni) tal-metodu analitiku, ma jkunx possibbli li jiġu stabbiliti MRLs li jirriflettu d-distribuzzjoni tar-residwi fit-tessuti. Fejn jiġri dan, l-MRLs għandhom jiġu ffissati darbtejn daqs il-limitu tal-kwantifikazzjoni sabiex jipprovdu MRL għall-użu fis-sorveljanza tar-residwi. Kull fejn ikun possibbli, it-tessut magħżul għal skopijiet ta' monitoraġġ tar-residwi għandu jkun wieħed li fih ġie stabbilit l-MRL filwaqt li qies id-distribuzzjoni tar-residwi fit-tessuti;

(e) l-esponiment ġenerali tal-konsumatur għar-residwi - dan għandu jintwera li jkun inqas mill-ADI abbażi tal-livelli tar-residwi li joħorġu mill-istudji tat-tnaqqis u bl-użu tal-basket tal-ikel standard (ara hawn taħt).

I.1.3. Fid-derivazzjoni tal-MRLs wieħed għandu jassumi li l-konsumatur kuljum jiekol basket tal-ikel standard ta' prodotti li joriġinaw mill-annimali. Is-sikurezza tal-konsumaturi għandha tiġi żgurata billi l-ammont totali tar-residwi fil-basket tal-ikel standard jinżamm inqas mill-ADI.

Il-basket tal-ikel standard għandu jkun magħmul mill-kwantitajiet tal-prodotti tal-ikel bażiċi murija fit-tabella ta' hawn taħt:

Mammiferi		Pollam		Ħut		Naħal	
Muskolu	0,300 kg	Muskolu	0,300 kg	Muskolu u ġilda fi proporzjonijiet naturali	0,300 kg	Għasel	0,020 kg
Xaħam	0,050 kg [1]	Xaħam u ġilda fi proporzjon naturali	0,090 kg				

Mammiferi		Pollam		Ħut		Naħal	
Fwied	0,100 kg	Fwied	0,100 kg				
Kliewi	0,050 kg	Kliewi	0,010 kg				
Ħalib	1,500 kg	Bajd	0,100 kg				

(1) Xaħam u ġilda fi proporzjon naturali għall-ħnieżer

I.1.4. Bl-użu ta' dejta dwar tnaqqis tar-residwi, il-piż totali tar-residwi fil-basket tal-ikel standard għandu jiġi kkalkulat fuq il-bażi tal-livelli tar-residwi osservati f'kull punt tal-ħin fuq il-kurva tat-tnaqqis tar-residwi, sabiex il-punt tal-ħin li fih il-piż totali tar-residwi jinżel taħt l-ADI jiġi stabbilit. Jekk l-ADI sħiħa tkun disponibbli, allura dawn il-livelli tar-residwi, aġġustati 'l fuq kif xieraq (normalment sal-eqreb 50 µg/kg għat-tessuti), għandhom jitqiesu bħala l-MRLs potenzjali. Għandha wkoll tingħata konsiderazzjoni lill-fatturi elenkati fit-taqsima II, il-punti 1 sa 7, u, jekk ikun xieraq, (eż. jekk ma jkunx hemm disponibbli l-ADI sħiħa) għandu jintuża punt ta' ħin sussegwenti fuq il-kurva tat-tnaqqis tar-residwi bħala l-punt li minnu li jiġu derivati l-MRLs.

I.1.5. Ladarba l-livelli tal-MRLs ikunu ġew derivati, id-Doża Massima Teoretika ta' Kuljum ("TMDI", Theoretical Maximum Daily Intake) tar-residwi għandha tiġi kkalkulata bl-użu tal-basket tal-ikel standard u billi wieħed jassumi li r-residwi jkunu preżenti fil-prodotti kollha tal-ikel fil-livell tal-MRLs proposti. It-TDMI tiġi kkalkulata biż-żieda tal-esponiment mar-residwi mit-tessuti kollha miksuba permezz tal-kalkolu li ġej:

L-ammont għal kull tessut jew prodott li jittiekel = (MRL propost ta' tessut jew prodott x (immultiplikat) konsum ta' kuljum tat-tessut jew tal-prodott)/(diviż bi) il-proporzjon tal-markatur mar-residwi totali fit-tessuti jew fil-prodott.

I.2. Il-klassifikazzjoni ta' "MRL mhux neċessarju"

I.2.1. Il-klassifikazzjoni "MRL mhux neċessarju" tista' tkun rakkomandata f'dawk il-każijiet fejn huwa ċar li l-istabbiliment ta' MRLs numeriċi mhux meħtieġ għall-protezzjoni tal-konsumaturi. L-esponiment tal-konsumatur għar-residwi għandu jibqa' f'livelli sikuri (inqas mill-ADI jew mil-limitu alternattiv) sabiex tiġi rakkomandata l-klassifikazzjoni "MRL mhux neċessarju".

I.2.2. Is-sustanzi jistgħu jiġu kkunsidrati bħala kandidati għall-status "MRL mhux neċessarju" jekk jissodisfaw wieħed jew aktar mill-kriterji ta' hawn taħt. Ta' min jinnota, madankollu, jekk kriterju wieħed jew iktar minn dawn jiġu sodisfatti, dan ma għandux jitqies li jimplika awtomatikament li ma għandux jiġi rrakkomandat l-istatus "MRL mhux neċessarju". L-ispeċifiċitajiet li ġejjin ta' kull sustanza individwali għandhom jiġu evalwati qabel ma tintlaħaq konklużjoni:

(a) is-sustanzi ta' oriġini endoġena, partikolarment jekk l-esponiment għar-residwi jkollu biss impatt żgħir fuq l-esponiment totali tas-sustanza;

(b) is-sustanzi li huma nutrijenti essenzjali jew kostitwenti normali tad-dieta fil-bniedem u fl-annimali;

(c) is-sustanzi li għalihom l-ebda attività farmakoloġika meqjusa bħala bijoloġikament rilevanti ma tkun ġiet identifikata;

(d) is-sustanzi li ġie ppruvat li għandhom tossiċità baxxa wara esponiment bir-rotta orali;

(e) is-sustanzi li ma jiġux assorbiti jew ma tantx jiġu assorbiti mill-apparat gastrointestinali jew mis-siti ta' applikazzjoni lokali (eż. il-ġilda jew l-għajnejn);

(f) is-sustanzi li jiġu detossifikati jew imneħħija rapidament u estensivament;

(g) is-sustanzi li ntwerew li ma jirriżultawx f'residwi individwabbli fl-ikel miksub minn annimali ttrattati.

I.2.3. F'xi każijiet, ir-rakkomandazzjoni "MRL mhux neċessarju" tista' tinkorpora restrizzjoni dwar il-mod kif is-sustanza għandha tintuża (pereżempju, ir-restrizzjoni "għall-użu fuq il-ġilda biss" tista' tiġi rakkomandata fil-każijiet fejn huwa ċar li l-ebda residwu ta' tħassib mhu se jirriżulta wara l-użu fuq il-ġilda, iżda l-possibbiltà ta' residwi li jagħmlu l-ħsara ma tistax tiġi eskluża wara l-amministrazzjoni tas-sustanza b'rotta differenti).

II. DISPONIBBILTÀ TA' MEDIĊINI ALTERNATTIVI U FATTURI LEĠITTIMI OĦRAJN

II.1. Disponibbiltà ta' mediċini alternattivi

Il-bżonn għas-sustanza sabiex tiġi evitata tbatija bla ħtieġa għall-annimali fil-mira jew biex tkun żgurata s-sikurezza ta' dawk li jittrattawhom jistgħu jkunu fatturi rilevanti li għandhom jiġu kkunsidrati f'dawk il-każijiet fejn ma jeżistix trattament prattiku alternattiv. Dawn il-kunsiderazzjonijiet jistgħu jiġġustifikaw l-aċċettazzjoni ta' pakkett ta' dejta mnaqqas f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet ipprovduti fil-"*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*" ([1]) tal-Aġenzija. Dawn il-fatturi jistgħu wkoll ikunu kkunsidrati b'rabta mal-bżonn li jiġu stabbiliti MRLs f'livelli li jippermettu l-iżvilupp ta' prodott b'perjodu ta' distakk prattikabbli, kif definit fid-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([2]).

II.2. Aspetti teknoloġiċi tal-produzzjoni tal-ikel u tal-għalf

II.2.1. Kull meta jkun rilevanti, għandha tingħata kunsiderazzjoni lill-possibbiltà li r-residwi mikrobijoloġikament attivi jkollhom impatt fuq il-mikroorganiżmi użati għall-ipproċessar industrijali tal-ikel, partikolarment fir-rigward tal-manifattura tal-prodotti tal-ħalib.

II.2.2. L-informazzjoni dwar l-ittestjar li għandha tiġi meqjusa sabiex tiġi indirizzata din il-kwistjoni tingħata fit-Taqsima III.6 tal-Anness I.

II.2.3. L-MRLs rakkomandati għandhom jiġu ffissati f'livelli li jiżguraw li l-ipproċessar tal-ikel ma jiġix affettwat b'mod ħażin (eż. fil-kulturi li jibdew il-fermentazzjoni tal-prodotti tal-ħalib).

II.3. Fattibilità tal-kontrolli

II.3.1. Għal xi sustanzi, li għalihom mhux prattiku li jiġu ffisati MRLs numeriċi (eż. sustanzi li jistgħu ikunu preżenti b'mod naturali fil-prodotti mill-annimali), il-fattibilità tat-twettiq tal-kontroll tar-residwi għandha titqies fuq bażi ta' każ b'każ. Dan għandu jiġi ddeterminat fuq il-bażi tal-kunsiderazzjoni tar-riskju potenzjali għall-konsumatur.

II.3.2. Fil-każijiet fejn iż-żmien meħud għat-tnaqqis tar-residwi sal-MRL rakkomandat jista' jkun itwal f'tip wieħed (jew iktar) ta' tessut milli f'oħrajn, għandu jiġi rakkomandat li, jekk il-karkassa sħiħa tkun disponibbli, it-tessuti magħżula għal monitoraġġ tar-residwi għandhom ikunu dawk li fihom it-tnaqqis tar-residwi sal-livell tal-MRL ikollu l-iktar rata baxxa, billi l-konformità mal-MRL f'dan it-tessut tindika l-konformità mal-MRLs fit-tessuti l-oħrajn ukoll. Dan huwa partikolarment probabbli f'dawk il-każijiet fejn ir-residwi jidhru li jkunu baxxi f'tessut wieħed jew iktar fil-punti tal-ħin kollha u, konsegwentement, il-valuri tal-MRLs irrakkomandati għal dan it-tessut (jew għal dawn it-tessuti) ikunu bbażati fuq il-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-metodu analitiku.

II.4. Kundizzjonijiet tal-użu u tal-applikazzjoni tas-sustanzi fi prodotti mediċinali veterinarji, il-prassi tajba fl-użu tal-prodotti mediċinali veterinarji u tal-prodotti bijoċidali, il-probabbiltà ta' użu ħażin jew użu illegali u fatturi relevanti oħrajn

II.4.1. Għas-sustanzi proposti għall-użu fl-ispeċijiet li jipproduċu l-ħalib jew il-bajd, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jiġu rrakkomandati MRLs f'dawn il-prodotti. Meta ma jistgħux jiġu rrakkomandati MRLs fil-ħalib u fil-bajd għal raġunijiet ta' sikurezza, għandu jiġi ddikjarat li l-użu tas-sustanza għandu jkun ristrett għall-annimali li ma jipproduċux il-ħalib jew il-bajd għall-konsum mill-bniedem.

II.4.2. Jekk ikun xieraq, għandha tiġi kkunsidrata r-rakkomandazzjoni ta' restrizzjoni fuq l-użu tas-sustanza. Pereżempju, jekk id-dejta dwar ir-residwi pprovduta tirrigwarda biss l-applikazzjoni fuq il-ġilda tas-sustanza u hemm tħassib li l-livelli ta' residwi f'ikel li joriġina mill-annimali jkunu konsiderevolment ogħla jekk is-sustanza tiġi applikati minn rotta oħra, allura għandha tiġi kkunsidrata r-rakkomandazzjoni li l-użu tas-sustanza jkun ristrett għall-użu fuq il-ġilda.

II.4.3. Jekk l-istabbiliment tal-MRLs jista' jżid il-probabbiltà ta' użu ħażin jew ta' użu illegali tas-sustanza (pereżempju fir-rigward tal-użu bħala promotur tat-tkabbir) dan għandu jiġi ddikjarat b'mod ċar. Bl-istess mod, jekk l-istabbiliment tal-MRLs jista' jżid il-prassi tajba u jillimta l-użu ħażin jew illegali, dan għandu wkoll ikun iddikjarat.

([1]) Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

([2]) Id-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 1).

II.4.4. Jistgħu jiġu kkunsidrati fatturi oħra fuq bażi ta' każ b'każ meta jkun hemm evidenza li tindika li hemm tħassib speċifiku relevanti dwar l-użu tas-sustanza farmakoloġikament attiva. Bħala prinċipju ġenerali, il-valutazzjonijiet tal-MRLs ma jikkunsidrawx l-effetti tal-ipproċessar tal-ikel (partikolarment it-tisjir) fuq ir-residwi. Madankollu, jekk ikun hemm dejta disponibbli li tindika li l-ipproċessar tal-ikel jista' jkun mistenni li jgħolli l-livelli ta' residwi ta' tħassib, għandu jitqies l-impatt potenzjali fuq is-saħħa tal-konsumatur.

II.5. **Ħtieġa għal porzjon mhux użat tal-ADI**

II.5.1. Billi mhux possibbli li wieħed ibassar b'ċertezza l-użu li se jsir minn sustanza fil-futur fi speċijiet oħra, u bil-ħsieb li tiżdied id-disponibbiltà tal-prodotti mediċinali veterinarji, bħala prinċipju ġenerali, għandu jiġi kkunsidrat li, sakemm l-MRLs ma jiġux proposti għall-prodotti kollha tal-ikel fil-basket tal-ikel standard, porzjon adegwat tal-ADI għandu jibqa' mhux użat.

II.5.2. L-applikazzjonijiet tal-MRLs normalment jiffukaw fuq it-tessuti, madankollu, għandhom jiġu kkunsidrati l-użi futuri potenzjali fil-ħalib, fil-bajd u fl-għasel. B'mod ġenerali, parti mill-ADI għandha tiġi riservata għall-użijiet futuri u l-MRLs li jużaw l-ADI sħiħa għandhom jiġu aċċettati biss f'każijiet eċċezzjonali.

II.5.3. Meta wieħed iqis il-bżonn li jinżamm porzjon mhux użat tal-ADI, għandhom jiġu kkunsidrati għadd ta' fatturi, inkluż:

(a) informazzjoni relatata mal-utilità li aktarx ikollha s-sustanza fi speċijiet oħrajn (eż. l-indikazzjoni fl-ispeċi oriġinali, il-mekkaniżmu ta' azzjoni, it-tossiċità magħrufa tas-sustanza fi speċijiet differenti);

(b) Id-dejta fiżikokimika u farmakokinetika li tista' tindika d-distribuzzjoni probabbli tas-sustanza fil-ħalib, fil-bajd u fl-għasel;

(c) jekk l-użu maħsub tas-sustanza jeħtieġx MRLs li jużaw kważi l-ADI kollha u jekk hemmx xi kunsiderazzjonijiet partikolari (bħal tħassib dwar id-disponibbiltà) li jistgħu jiġġustifikaw ir-rakkomandazzjoni ta' MRLs li jillimitaw il-possibbiltà tal-iżvilupp futur tas-sustanza;

(d) Il-kunsiderazzjoni tal-użi eżistenti tas-sustanza f'oqsma oħrajn minbarra dak tal-mediċina veterinarja, u l-esponiment tal-konsumatur li jista' jirriżulta minn dawn l-użi (indikati fit-Taqsima II.6).

II.6. **Esponiment minn sorsi oħrajn (esponiment ikkombinat għal sustanzi b'użu doppju)**

II.6.1. Sabiex jiġi żgurat li jitqiesu s-sorsi kollha tal-esponiment tal-konsumaturi għas-sustanza, l-użi kollha magħrufa tas-sustanza għandhom jiġu kkunsidrati u l-esponiment tal-konsumaturi li jirriżulta minn dawn l-użi għandu jiġi stmat. L-MRLs għandhom jiġu proposti f'livelli li jiżguraw li l-ammont totali ta' residwi mis-sorsi kollha li x'aktarx jiġu inġestiti ma jisboqx l-ADI.

II.6.2. Fil-każ ta' sustanzi użati wkoll bħala prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti, ċifra ta' gwida ġenerali għall-porzjon ta' ADI li tista' tiġi riżervata għall-użu veterinarju għandha tkun ta' 45 % tal-ADI.

II.6.3. Meta l-awtorizzazzjoni eżistenti tal-pestiċida tippermetti u meta jkun hemm biżżejjed dejta disponibbli dwar il-konsum mill-użu fil-protezzjoni tal-pjanti, jista' jkun possibbli li jiġi allokat sehem akbar għall-użu veterinarju mingħajr ma tinqabeż l-ADI. Sabiex jiġi identifikat il-proporzjon tal-ADI li huwa disponibbli, l-MRL approvat għall-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti għandu jitqies.

II.6.4. Billi l-metodoloġija użata fl-istabbiliment tal-MRLs għat-tessuti li jittieklu għall-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti hija differenti minn dik li tintuża għall-użu veterinarju, wieħed għandu joqgħod attent meta jikkombina r-riskju stmat mill-esponiment mill-metodoloġiji differenti.

II.6.5. Għal sustanzi b'użu doppju li jintużaw bħala bijoċidi fit-trobbija tal-annimali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida fi CVMP Guideline on risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides ([1]).

II.6.6. Fir-rigward tal-addittivi tal-għalf, il-konsultazzjoni mar-Reġistru tal-Addittivi fl-Għalf tal-Unjoni Ewropea għandha tindika jekk is-sustanza tkunx ġiet awtorizzata għall-użu fl-għalf tal-annimali. Fl-evalwazzjoni ta' dawn is-sustanzi, għandha tiġi kkonsultata l-EFSA.

([1]) Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04),

II.7. **Ir-residwi fil-post tal-injezzjoni**

II.7.1. L-MRL tal-muskoli għandu jiġi stabbilit f'livell għall-monitoraġġ tar-residwi fil-muskoli li mhumiex fil-post fejn saret it-titqiba, billi l-konsumaturi ħafna drabi jieklu l-muskoli li mhumiex fejn tkun saret it-titqiba u rarament jieklu l-muskolu fejn tkun saret it-titqiba.

II.7.2. Għal dawk is-sustanzi injettabbli li għalihom it-tnaqqis tar-residwi fil-post tat-tilqim meta mqabbel mal-MRL tal-muskolu kieku jirriżulta f'perjodi ta' distakk (projbittivi) estiżi, għandu jiġi stabbilit ukoll mill-Aġenzija Valur ta' Referenza għar-Residwi fil-Post tal-Injezzjoni ("ISRRV", Injection Site Residue Reference Value). L-ISRRV għandu jiġi stipulat f'livell li jiżgura li, fil-perjodu ta' distakk probabbli, il-basket tal-ikel standard, inkluż 300 g ta' muskolu tal-post tat-tilqima, ikun fih residwi inqas mill-ADI.

II.7.3. L-ISRRV ma għandux jiġi ppubblikat fl-Anness tar-Regolament (UE) Nru 37/2010; il-valur għandu jkun biss disponibbli fir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-MRL tal-Pubbliku Ewropew ("EPMAR", European Public MRL Assessment Report) u għandu jintuża meta jiġi derivat il-perjodu ta' distakk għall-prodott mediċinali veterinarju.

III. KUNSIDERAZZJONIJIET DWAR L-ESTRAPOLAZZJONI POSSIBBLI TAL-MRLs

III.1. L-estrapolazzjoni tal-MRLs għandha titqies konformi mar-rekwiżiti kif stipulati fir-Regolament tal-Kummissjoni (UE) 2017/880 [1].

III.2. Id-dejta li tista' tkun utli fir-rigward tal-kunsiderazzjonijiet dwar l-estrapolazzjoni għandha tiġi ppreżentata bħala parti mid-dossier, meta tkun disponibbli.

---

[1] Ir-Regolament tal-Kummissjoni (UE) 2017/880 tat-23 ta' Mejju 2017 li jistipula regoli dwar l-użu ta' limitu massimu ta' residwi stabbilit għal sustanza farmakoloġikament attiva f'oġġett tal-ikel partikolari għal oġġett tal-ikel ieħor li ġej mill-istess speċi u l-użu ta' limitu massimu ta' residwi stabbilit għal sustanza farmakoloġikament attiva fi speċi waħda jew aktar għal speċijiet oħra, skont ir-Regolament (KE) Nru 470/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L 135, 24.5.2017, p. 1).