Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea

L 132

Edizzjoni bil-Malti

Leġiżlazzjoni

Volum 61

30 ta’ Mejju 2018

Werrej

II *Atti mhux leġiżlattivi*

REGOLAMENTI

★ **Regolament tal-Kummissjoni (UE) 2018/781 tad-29 ta’ Mejju 2018 li jemenda r-Regolament (KE) Nru 847/2000 fir-rigward tad-definizzjoni tal-kunċett ta’ “prodott mediċinali simili”** ([1]) 1

★ **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** ([1]) 5

★ **Regolament ta’ Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2018/783 tad-29 ta’ Mejju 2018 li jemenda r-Regolament ta’ Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 fir-rigward tal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva imidakloprid** ([1]) 31

★ **Regolament ta’ Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2018/784 tad-29 ta’ Mejju 2018 li jemenda r-Regolament ta’ Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 f’dak li għandu x’jaqsam mal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva klotijanidin** ([1]) 35

★ **Regolament ta’ Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2018/785 tad-29 ta’ Mejju 2018 li jemenda r-Regolament ta’ Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 f’dak li għandu x’jaqsam mal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva tijametossam** ([1]) 40

DEĊIŻJONIJIET

★ **Deċiżjoni tal-Kunsill (UE) 2018/786 tat-22 ta’ Mejju 2018 dwar il-pożizzjoni li trid tiġi adottata, f’isem l-Unjoni Ewropea, fil-Kumitat Konġunt taż-ŻEE fir-rigward tal-emenda tal-Protokoll 31 għall-Ftehim ŻEE, dwar il-kooperazzjoni f’oqsma speċifiċi barra mill-erba’ libertajiet (Linja baġitarja 04 03 01 03: “Moviment liberu tal-ħaddiema, koordinazzjoni ta’ skemi tas-sigurtà soċjali u miżuri għall-migranti inkluż migranti minn pajjiżi terzi”)** ([1]) 45

([1]) Test b’rilevanza għaż-ŻEE.

MT

L-Atti b’titoli b’tipa ċara relatati mal-ġestjoni ta’ kuljum ta’ affarijiet agrikoli, u li ġeneralment huma validi għal perjodu limitat.

It-titoli tal-atti l-oħra kollha huma stampati b’tipa skura u mmarkati b’asterisk quddiemhom.

Rettifika

★ **Rettifika għar-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2016/698 tat-8 ta' April 2016 li jikkoreġi r-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2016/341 li jissupplimenta r-Regolament (UE) Nru 952/2013 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill fir-rigward ta' regoli tranżizzjonali għal ċerti dispożizzjonijiet tal-Kodiċi Doganali tal-Unjoni fejn is-sistemi rilevanti għadhom ma sarux operazzjonali u li jemenda r-Regolament Delegat (UE) 2015/2446** (ĠU L 121, 11.5.2016) 48

II

(Atti mhux leġiżlattivi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENT TAL-KUMMISSJONI (UE) 2018/781

tad-29 ta' Mejju 2018

li jemenda r-Regolament (KE) Nru 847/2000 fir-rigward tad-definizzjoni tal-kunċett ta' "prodott mediċinali simili"

(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 141/2000 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-16 ta' Diċembru 1999 dwar il-prodotti mediċinali orfni ([1]), u b'mod partikolari l-Artikoli 8(4) tiegħu,

Billi:

(1) Ir-Regolament (KE) Nru 141/2000 ġie adottat għall-promozzjoni tar-riċerka fil-qasam tal-mard rari. Huwa joffri lill-impriżi li jiżviluppaw prodotti mediċinali orfni l-prospettiva li jakkwistaw l-esklussività fis-suq għal ċertu numru ta' snin.

(2) Ir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000 ([2]) jagħti definizzjoni tal-kunċett "prodott mediċinali simili", li tinkludi każijiet speċifiċi li jiddefinixxu liema tip ta' prodotti għandhom jitqiesu bħala simili għall-finijiet tal-applikazzjoni tal-Artikolu 8 tar-Regolament (KE) Nru 141/2000. Dik id-definizzjoni għandha tiġi aġġornata fid-dawl ta' għarfien xjentifiku u tekniku ġdid, b'mod partikolari, minħabba żviluppi kbar fil-qasam tal-mediċini bijoloġiċi, u speċjalment il-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, u fid-dawl tal-esperjenza miksuba fir-rigward tal-għażla u r-regolamentazzjoni tal-prodotti mediċinali orfni.

(3) Barra minn hekk, hemm ħtieġa għal definizzjoni ċara tal-kunċett "karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari", li jintuża fi ħdan it-tifsira tal-kunċett "sustanza simili attiva", li mbagħad hija użata fi ħdan it-tifsira tal-kunċett "prodott mediċinali simili". F'dak li għandu x'jaqsam ma' prodotti bijoloġiċi mediċinali, id-definizzjoni ta' "karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari" għandha tkopri ċerti modifiki molekulari li jikkontribwixxu b'mod sinifikanti għall-karatteristiċi funzjonali ta' sustanza attiva li jkollha impatt kemm jekk il-prodotti huma kkunsidrati bħala simili kif ukoll jekk le. Madankollu, għal prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari ma jistgħux jiġu kompletament identifikati. Għalhekk, fil-każ ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata s-similarità bejn żewġ sustanzi attivi għandha tiġi vvalutata abbażi tal-karatteristiċi bijoloġiċi u funzjonali.

(4) Id-definizzjoni ta' "sustanza attiva" għandha titħassar peress li l-Artikolu 8(4) tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 ma jagħtix is-setgħa lill-Kummissjoni biex tiddefinixxi t-terminu "sustanza attiva". It-terminu "sustanza attiva" huwa legalment iddefinit fl-Artikolu 1(3)(a) tad-Direttiva 2001/83/KE ([3]) u l-kamp ta' applikazzjoni u l-iskop tal-Artikolu 3(3) tar-Regolament (KE) Nru 847/2000 huma relatati mad-definizzjonijiet tal-kunċetti "prodott mediċinali simili" u "superjorità klinika".

([1]) ĠU L 18, 22.1.2000, p. 1.
([2]) Ir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000 tas-27 ta' April 2000 li jistabbilixxi d-dispożizzjonijiet għall-implimentazzjoni tal-kriterji għall-għażla ta' prodott mediċinali bħala prodott mediċinali orfni u definizzjonijiet tal-kunċetti "prodott mediċinali simili" u "superjorità klinika" (ĠU L 103, 28.4.2000, p. 5).
([3]) Id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67).

(5) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem,

ADOTTAT DAN IR- REGOLAMENT:

Artikolu 1

Fl-Artikolu 3(3) tar-Regolament (KE) Nru 847/2000, is-sentenza introduttorja u l-punti (a), (b) u (c) huma sostitwiti b'dan li ġej:

"Għall-finijiet tal-applikazzjoni tal-Artikolu 8 tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 fuq prodott mediċinali orfni, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet li ġejjin:

(a) imħassra;

(b) "prodott mediċinali simili" tfisser prodott mediċinali li jikkontjeni sustanzi simili attivi ta' sustanzi kif kontenuti fi prodott mediċinali orfni bħalissa awtorizzat, u li hu intiż għall-istess indikazzjoni terapewtika;

(c) "sustanza simili attiva" tfisser sustanza attiva identika, jew sustanza attiva bl-istess karatteristiċi fl-istruttura prinċipali molekolari (imma mhux neċessarjament kollha tal-istess karatteristiċi strutturali molekolari) u li taġixxi via l-istess mekkaniżmu. Madankollu, fil-każ ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata, li għalihom il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari ma jistgħux jiġu kompletament definiti, is-similarità bejn żewġ sustanzi attivi għandha tiġi vvalutata abbażi tal-karatteristiċi bijoloġiċi u funzjonali.

Għall-fini tal-applikazzjoni tal-punt (c) ta' hawn fuq, dan li ġej japplika għal:

(1) Prodotti kimiċi mediċinali

Il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari huma l-komponenti strutturali rilevanti ta' sustanza attiva. Dawn jistgħu jkunu l-molekula sħiħa jew parti minnha. Permezz ta' paragun bejn l-istrutturi tagħhom se jiġi identifikat jekk il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari humiex l-istess bejn tnejn jew iktar molekoli.

(1.1) Isomeri, taħlita ta' isomeri, kumplessi, esteri, eteri, imluħa u derivattivi tas-sustanza attiva oriġinali, jew sustanza attiva li hija differenti mis-sustanza attiva oriġinali biss fir-rigward ta' bidliet żgħar fl-istruttura molekolari, bħal pereżempju analogu strutturali, għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili.

(1.2) Sustanzi polinuklejotidi sintetiċi, singoli jew b'filament doppju, li jikkonsistu minn żewġ jew aktar nuklejotidi fejn:

— id-differenza fis-sekwenza tan-nuklejotidi tal-bażijiet purini u pirimidini jew id-derivattivi tagħhom mhijiex kbira, għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili. Għalhekk għal sustanzi antisensi jew nuklejotidi interferenti, l-addizzjoni, is-sostituzzjoni jew it-tneħħija ta' nuklejotid li ma jaffettwawx b'mod sinifikanti l-kinetika tal-ibridizzazzjoni għall-mira għandhom normalment jiġu ikkunsidrati li huma simili;

— id-differenza fl-istruttura relatata mal-modifiki tal-katina taz-zokkor ribosjo jew desossiribosjo jew mas-sostituzzjoni ta' din b'analogi sintetiċi għandha normalment tirriżulta f'sustanzi li jistgħu jiġu kkunsidrati li huma simili. Għal sustanzi antisensi jew nuklejotidi interferenti, tibdil fid-(desossi-) ribosjo li ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-kinetiċi tal-ibridizzazzjoni għall-mira normalment jistgħu jiġu kkunsidrati li huma simili.

(2) Prodotti bijoloġiċi mediċinali (għajr il-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata)

Il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari huma komponenti strutturali ta' sustanza attiva li huma relevanti għal ċerti karatteristiċi funzjonali ta' dik is-sustanza. Il-karatteristiċi strutturali prinċipali molekolari jistgħu jkunu komposti minn porzjon terapewtiku jew porzjon terapewtiku ikkumbinat mal-element(i) strutturali addizzjonali li jikkontribwixxu b'mod sinifikanti għal-karatteristiċi funzjonali tas-sustanza attiva.

Elementi strutturali addizzjonali ta' dan it-tip jistgħu jkunu konjugati, mdewweb/mdewba jew konness/i permezz ta' mezzi oħra għall-porzjon terapewtiku jew jista'/jistgħu jkun/jkunu estensjoni tal-katina tal-proteini tal-porzjon terapewtiku b'aċidi amminiċi addizzjonali. Sustanzi b'elementi strutturali li għalihom jintużaw metodi simili ta' modifikazzjoni jew teknoloġija tal-konjugazzjoni normalment għandhom jirriżultaw f'sustanzi simili.

Sustanzi attivi bijoloġiċi li jvarjaw minn sustanza bijoloġika oriġinali biss b'rispett għal bidliet żgħar fl-istruttura molekolari għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili.

(2.1) Sustanzi proteiniċi:

Id-differenza fl-istruttura bejniethom hija dovuta għal avvenimenti posttraduzzjonali (bħalma huma disinni ta' glikosilazzjoni differenti), is-sustanzi normalment għandhom jiġu kkunsidrati li huma simili. Madankollu, b'mod eċċezzjonali xi modifiki posttraduzzjonali jistgħu jirriżultaw f'sustanzi li mhumiex simili, jekk ikun hemm effett sinifikanti fuq il-karatteristiċi funzjonali tas-sustanza.

Jekk id-differenza fis-sekwenza tal-aċidu amminku mhijiex kbira, is-sustanzi għandhom normalment jiġu kkunsidrati li huma simili. Għalhekk, żewġ sustanzi tal-proteini farmakoloġikament relatati tal-istess grupp (pereżempju, li għandhom differenzi relatati ma' eż. metjonina N-terminal, naturalment estratta versus proteini derivati mill-rDNA jew varjanti minuri) għandhom normalment jiġu kkunsidrati li huma simili. Madankollu, iż-żieda ta' element strutturali tista' tirriżulta f'sustanzi li jitqiesu li mhumiex simili jekk dan jaffettwa b'mod sinifikanti l-karatteristiċi funzjonali tas-sustanza.

Antikorpi monoklonali vinkolanti għall-istess epitopu fil-mira għandhom normalment jiġu kkunsidrati li huma simili. Madankollu, żewġ antikorpi monoklonali konjugati jew proteini ta' fużjoni jista' jkun li jiġi determinat li mhumiex simili sew jekk is-sekwenzi tar-Reġjun Komplementari tad-Determinazzjoni tal-antikorp u sew jekk l-element strutturali addizzjonali tal-antikorp monoklonali konjugat kienu differenti.

(2.2) Sustanzi polisakkaridi:

Jekk is-sustanzi għandhom l-istess unitajiet repetittivi ta' sakkarida, anke jekk in-numru tal-unitajiet ivarja dawn għandhom normalment jitqiesu li huma simili.

Vaċċin konjugat tal-polisakkarid ipparagunat ma' vaċċin mhux konjugat tal-polisakkarid li fih l-istess antiġen huwa kkunsidrat bħala sustanza mhux simili.

(3) Prodotti Mediċinali ta' Terapija Avvanzata (ATMPs)

(3.1) ATMPs ibbażati fuq iċ-ċelloli: Żewġ prodotti mediċinali relatati bbażati fuq iċ-ċelloli mhumiex simili jekk:

— hemm differenzi fil-materjali tal-bidu jew fil-kompożizzjoni finali tal-prodott li għandhom impatt sinifikanti fuq il-karatteristiċi bijoloġiċi u/jew l-attività bijoloġika rilevanti għall-effett terapewtiku maħsub u/jew l-attributi tas-sigurtà tal-prodott. Sors differenti ta' materjali tal-bidu (pereż. bħal fil-każ ta' ATMPs awtologi) mhuwiex biżżejjed biex isostni asserzjoni li żewġ prodotti mhumiex simili; jew

— hemm id-differenzi fit-teknoloġija tal-manifattura u dan iħalli impatt sinifikanti fuq il-karatteristiċi bijoloġiċi u/jew attività bijoloġika rilevanti għal effett terapewtiku maħsub u/jew għall-attributi tas-sigurtà tal-prodott.

(3.2) Prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni: Żewġ prodotti mediċinali ta' terapija tal-ġeni ma għandhomx jiġu kkunsidrati li huma simili meta jkun hemm differenzi fis-sekwenza terapewtika, fil-vettur virali, fis-sistema ta' trasferiment, fis-sekwenzi regolatorji jew fit-teknoloġija tal-manifattura li jaffettwaw b'mod sinifikanti l-karatteristiċi bijoloġiċi u/jew l-attività bijoloġika rilevanti għall-effett terapewtiku maħsub u/jew l-attributi tas-sigurtà tal-prodott.

Differenzi fis-sekwenza terapewtika mingħajr impatt sinifikanti fuq l-effett terapewtiku maħsub mhumiex biżżejjed biex jappoġġjaw l-asserzjoni li ż-żewġ prodotti mediċinali tat-terapija tal-ġeni mhumiex simili.

(3.3) Ċelloli ġenetikament modfikati. Il-kunsiderazzjonijiet taħt (3.1) u (3.2) għandhom japplikaw.

(4) Prodotti mediċinali radjofarmaċewtiċi

L-istess sustanza radjofarmaċewtika attiva, jew waħda li hija differenti mill-oriġinali fir-radjunuklida, fil-ligand, fis-sit tat-tikkettar jew fil-mekkaniżmu tal-akkoppjar tal-molekoli-radjonuklidi li jgħaqqad il-molekola u r-radjonuklida sakemm dan jaġixxi permezz tal-istess mekkaniżmu għandha tiġi kkunsidrata li hija sustanza simili."

Artikolu 2

Dħul fis-seħħ u applikazzjoni

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

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 jittieħidx 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).

REGOLAMENT TA' IMPLIMENTAZZJONI TAL-KUMMISSJONI (UE) 2018/783

tad-29 ta' Mejju 2018

li jemenda r-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 fir-rigward tal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva imidakloprid

(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 1107/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-21 ta' Ottubru 2009 dwar it-tqegħid fis-suq ta' prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti u li jħassar id-Direttivi tal-Kunsill 79/117/KEE u 91/414/KEE ([1]), u b'mod partikolari l-Artikolu 21(3), l-Artikolu 49(2) u l-Artikolu 78(2) tiegħu,

Billi:

(1) Is-sustanza attiva imidakloprid iddaħħlet fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE ([2]), bid-Direttiva tal-Kummissjoni 2008/116/KE ([3]).

(2) Is-sustanzi attivi inklużi fl-Anness I tad-Direttiva 91/414/KEE jitqiesu li ġew approvati skont ir-Regolament (KE) Nru 1107/2009 u huma elenkati fil-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 ([4]).

(3) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 ([5]) kien emenda l-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva imidakloprid u esiġa li l-applikant jipprovdi informazzjoni ta' konferma fir-rigward:

(a) tar-riskju għal dakkara oħra apparti n-naħal tal-għasel;

(b) tar-riskju għan-naħal tal-għasel li jfittxu n-nektar jew it-trab tad-dakra għall-ikel f'għelejjel sussegwenti;

(c) tal-assorbiment potenzjali permezz tal-għeruq sabiex joħorġu l-fjuri mill-ħxejjex slavaġ;

(d) tar-riskju għan-naħal tal-għasel li jfittxu n-nida tal-għasel tal-insetti għall-ikel;

(e) tal-esponiment ta' guttazzjoni potenzjali u r-riskju akut u fit-tul għas-soppravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja, u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal li jirriżulta minn tali esponiment;

(f) tal-esponiment għat-trab li jinġarr mir-riħ wara l-ħrit u ż-żrigħ u r-riskju akut u fit-tul għas-soppravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja, u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal li jirriżulta minn tali esponiment;

(g) tar-riskju akut u fit-tul għas-soppravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal fil-każ tan-naħal tal-għasel minħabba l-inġestjoni tan-nektar u t-trab tad-dakra kkontaminati.

(4) F'Diċembru 2014, l-applikant ressaq informazzjoni addizzjonali dwar in-naħal (i.e. in-naħal tal-għasel, in-naħal bagħli u n-naħal solitarju) lill-Ġermanja, l-Istat Membru relatur, fil-perjodu ta' żmien previst għas-sottomissjoni tagħha.

(5) Il-Ġermanja vvalutat l-informazzjoni addizzjonali mressqa mill-applikant. Fit-18 ta' Jannar 2016 hija ppreżentat il-valutazzjoni tagħha, fil-forma ta' addendum tal-abbozz tar-rapport ta' valutazzjoni, lill-Istati Membri l-oħra, lill-Kummissjoni u lill-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel, minn hawn 'il quddiem "l-Awtorità".

(6) Fit-13 ta' Ottubru 2016 ([6]) il-Kummissjoni kkonsultat lill-Awtorità li kienet ippreżentat il-konklużjoni tagħha dwar il-valutazzjoni tar-riskju tal-imidakloprid. Fil-maġġoranza tal-għelejjel, l-Awtorità identifikat riskji għoljin

([1]) ĠU L 309, 24.11.2009, p. 1.
([2]) Id-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE tal-15 ta' Lulju 1991 dwar it-tqegħid fis-suq ta' prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti (ĠU L 230, 19.8.1991, p. 1).
([3]) Id-Direttiva tal-Kummissjoni 2008/116/KE tal-15 ta' Diċembru 2008 li temenda d-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE biex tinkludi l-aclonifen, l-imidacloprid u l-metazachlor bħala sustanzi attivi (ĠU L 337, 16.12.2008, p. 86).
([4]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 tal-25 ta' Mejju 2011 li jimplimenta r-Regolament (KE) Nru 1107/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill f'dak li għandu x'jaqsam mal-lista ta' sustanzi attivi approvati (ĠU L 153, 11.6.2011, p. 1).
([5]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 tal-24 ta' Mejju 2013 li jemenda r-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 fir-rigward tal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanzi attivi klotijanidin, tijametossam u imidakloprid u li jipprojbixxi l-użu u l-bejgħ taż-żerriegħa trattata bi prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom dawk is-sustanzi attivi (ĠU L 139, 25.5.2013, p. 12).
([6]) EFSA (l-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel), 2016. Peer review of the pesticide risk assessment for the active substance imidacloprid in light of confirmatory data submitted. *EFSA Journal* 2016;14(11):4607. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4607.

u akuti għan-naħal minn prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom is-sustanza attiva imidakloprid. B'mod partikolari, fir-rigward ta' esponiment permezz tat-trab, l-Awtorità identifikat riskji kbar għan-naħal f'diversi użi fl-għelieqi. Għan-naħal li jfittxu l-ikel fl-għelejjel trattati, ġie identifikat riskju għoli għall-użu fuq il-patata u ċ-ċereali tax-xitwa. Għal kważi kull użu fl-għelieqi, ġie identifikat ukoll riskju għoli għan-naħal fl-għelejjel sussegwenti. Barra minn hekk, l-Awtorità identifikat għadd ta' lakuni fid-dejta.

(7) Kif previst fil-premessa 16 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 485/2013, il-Kummissjoni bdiet reviżjoni ta' informazzjoni xjentifika ġdida fis-11 ta' Frar 2015 billi tat mandat lill-EFSA biex torganizza sejħa miftuħa għad-dejta. L-EFSA nediet sejħa miftuħa għad-dejta li ntemmet fit-30 ta' Settembru 2015 ([1]).

(8) Fit-13 ta' Novembru 2015, il-Kummissjoni talbet lill-EFSA biex tipprovdi konklużjonijiet dwar il-valutazzjoni tar-riskju aġġornata għan-naħal fir-rigward tal-użu tal-imidakloprid applikat bħala trattament għaż-żerriegħa jew granuli billi torganizza evalwazzjoni bejn il-pari u billi tqis id-dejta miġbura fil-qafas ta' sejħa miftuħa speċifika għal dejta u kwalunkwe data oħra ġdida minn studji, riċerka u attivitajiet ta' monitoraġġ li huma rilevanti għall-użi li qed jiġu kkunsidrati. L-awtorità ppreżentat il-konklużjoni tagħha dwar l-evalwazzjoni bejn il-pari tal-valutazzjoni tar-riskju tal-pestiċidi aġġornata fil-każ tan-naħal għas-sustanza attiva imidakloprid meta jitqiesu l-użi bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granuli fit-28 ta' Frar 2018 ([2]). L-applikant ingħata l-opportunità li jikkumenta dwar din il-konklużjoni. L-applikant issottometta l-kummenti tiegħu, u dawn ġew eżaminati bir-reqqa.

(9) L-abbozz tar-rapport ta' valutazzjoni, l-addendum u r-rapporti tekniċi tal-Awtorità kienu analizzati mill-Istati Membri u mill-Kummissjoni fi ħdan il-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf, u ġew iffinalizzati fis-27 ta' April 2018 fil-forma ta' addendum rivedut mar-rapport ta' reviżjoni tal-Kummissjoni għall-imidakloprid.

(10) Il-Kummissjoni stiednet lill-applikant iressaq il-kummenti tiegħu dwar l-abbozz tal-addendum rivedut tar-rapport ta' reviżjoni għall-imidakloprid. L-applikant issottometta l-kummenti tiegħu, u dawn ġew eżaminati bir-reqqa.

(11) Wara li analizzat l-informazzjoni sottomessa mill-applikant fl-2014, il-Kummissjoni kkonkludiet li l-informazzjoni addizzjonali ta' konferma meħtieġa mir-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 485/2013 ma ġietx ipprovduta, u wara li qieset ukoll il-konklużjoni dwar il-valutazzjoni tar-riskju aġġornata għan-naħal, il-Kummissjoni kkonkludiet li ma jistgħux jiġu esklużi aktar riskji għan-naħal mingħajr ma jiġu imposti aktar restrizzjonijiet. Filwaqt li titqies il-ħtieġa li jiġi żgurat livell ta' sikurezza u protezzjoni konsistenti mal-livell għoli ta' protezzjoni tas-saħħa tal-annimali li huwa mixtieq fl-Unjoni, huwa xieraq li jiġi pprojbit kull użu fuq barra. Għalhekk, huwa xieraq li l-użu tal-imidakloprid jiġi limitat għas-serer permanenti u li jkun meħtieġ li l-għalla li tirriżulta tibqa' f'serra permanenti matul iċ-ċiklu tal-ħajja kollu tagħha, b'tali mod li ma terġax titħawwel barra.

(12) Għalhekk, jenħtieġ li l-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 jiġi emendat skont dan.

(13) Filwaqt li jitqiesu r-riskji għan-naħal minn żrieragħ trattati, jenħtieġ li t-tqegħid fis-suq u l-użu ta' żrieragħ trattati bi prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom l-imidakloprid, ikunu suġġetti għall-istess ristrizzjonijiet bħal fl-użu tal-imidakloprid. Għalhekk hu xieraq li jiġi previst li ż-żrieragħ trattati bi prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li jkun fihom l-imidakloprid, ma jitqegħdux fis-suq jew jintużaw, ħlief f'każ li ż-żrieragħ huma maħsuba biex jintużaw biss f'serer permanenti u li l-għalla li tirriżulta tibqa' f'serra permanenti matul iċ-ċiklu tal-ħajja kollu tagħha.

(14) Jneħtieġ li l-Istati Membri jingħataw żmien biżżejjed biex jemendaw jew jirtiraw l-awtorizzazzjonijiet tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom l-imidakloprid.

(15) Rigward il-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom l-imidakloprid, meta l-Istati Membri jagħtu xi perjodu ta' grazzja skont l-Artikolu 46 tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, jenħtieġ li dan il-perjodu jiskadi sa mhux aktar tard mid-19 ta' Diċembru 2018.

(16) Jenħtieġ li l-projbizzjoni tat-tqegħid fis-suq u l-użu ta' żrieragħ trattati japplikaw biss mid-19 ta' Diċembru 2018 sabiex jippermettu perjodu suffiċjenti ta' tranżizzjoni.

(17) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf.

([1]) EFSA (l-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel), 2015. Technical report on the open call for new scientific information as regards the risk to bees from the use of the three neonicotinoid pesticide active substances clothianidin, imidacloprid and thiamethoxam applied as seed treatments and granules in the EU. EFSA supporting publication 2015:EN-903. 8pp.

([2]) EFSA (l-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel), 2018. Conclusions on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance imidacloprid considering the uses as seed treatments and granules. *EFSA Journal* 2018;16(2):5178. 113 pp.

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

Artikolu 1

Emenda għar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011

Il-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 hija emendata skont l-Anness ta' dan ir-Regolament.

Artikolu 2

Projbizzjoni tat-tqegħid fis-suq u l-użu ta' żrieragħ trattati

Iż-żrieragħ trattati bi prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom l-imidakloprid, ma għandhomx jitqiegħdu fis-suq jew jintużaw, ħlief fejn:

(a) iż-żrieragħ huma maħsubin biex jintużaw biss f'serer permanenti, u

(b) l-għalla li tirriżulta tibqa' f'serra permanenti matul iċ-ċiklu tal-ħajja kollu tagħha.

Artikolu 3

Miżuri tranżitorji

Fejn hu meħtieġ, b'konformità mar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, l-Istati Membri għandhom jemendaw jew jirtiraw l-awtorizzazzjonijiet eżistenti għall-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom l-imidakloprid bħala sustanza attiva sa mhux aktar tard mid-19 ta' Settembru 2018.

Artikolu 4

Perjodu ta' grazzja

Il-perjodu ta' grazzja li jistgħu jagħtu l-Istati Membri skont l-Artikolu 46 tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009 għandu jkun qasir kemm jista' jkun u għandu jiskadi sa mhux aktar tard mid-19 ta' Diċembru 2018.

Artikolu 5

Emenda għar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 485/2013

F'dak li għandu x'jaqsam maż-żrieragħ li jkunu ġew trattati bi prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom l-imidakloprid, l-Artikolu 2 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 485/2013 huwa mħassar.

Artikolu 6

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*.

Madankollu, l-Artikolu 2 u l-Artikolu 5 għandhom japplikaw mid-19 ta' Diċembru 2018.

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

Il-kolonna "Dispożizzjonijiet speċifiċi" tar-ringiela 216, l-imidakloprid, tal-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 hija sostitwita b'dan li ġej:

"PARTI A

Jistgħu jiġu awtorizzati biss użi bħala insettiċida, f'serer permanenti jew għat-trattament ta' żrieragħ maħsuba biex jintużaw biss f'serer permanenti. L-għalla li tirriżulta għandha tibqa' f'serra permanenti matul iċ-ċiklu tal-ħajja kollu tagħha.

PARTI B

Għall-implimentazzjoni tal-prinċipji uniformi kif imsemmija fl-Artikolu 29(6) tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, għandhom jiġu kkunsidrati l-konklużjonijiet tar-rapport ta' reviżjoni dwar l-imidakloprid, u b'mod partikolari l-Appendiċijiet I u II tiegħu, kif iffinalizzat mill-Kumitat Permanenti dwar il-Katina Alimentari u s-Saħħa tal-Annimali fis-26 ta' Settembru 2008 u l-konklużjonijiet tal-addendum rivedut tar-rapport ta' reviżjoni dwar l-imidakloprid kif iffinalizzat fil-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf tas-27 ta' April 2018.

F'din il-valutazzjoni ġenerali, l-Istati Membri jridu jagħtu attenzjoni partikolari:

— lir-riskju għan-naħal u għan-naħal bagħli li jiġu rilaxxati għad-dakkir f'serer permanenti;

— lill-protezzjoni tal-organiżmi akkwatiċi;

— lill-esponiment tan-naħal permezz tal-konsum ta' ilma mniġġes minn serer permanenti.

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-kisi taż-żerriegħa jsir biss f'faċilitajiet professjonali għat-trattament taż-żerriegħa. Dawk il-faċilitajiet iridu japplikaw l-aqwa tekniki disponibbli biex jiżguraw li r-rilaxx ta' trab ikun minimizzat waqt l-applikazzjoni għaż-żerriegħa, il-ħażna u t-trasport.

Fejn xieraq, il-kundizzjonijiet tal-użu għandhom jinkludu miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju."

REGOLAMENT TA' IMPLIMENTAZZJONI TAL-KUMMISSJONI (UE) 2018/784

tad-29 ta' Mejju 2018

li jemenda r-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 f'dak li għandu x'jaqsam mal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva klotijanidin

(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 1107/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-21 ta' Ottubru 2009 dwar it-tqegħid fis-suq ta' prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti u li jħassar id-Direttivi tal-Kunsill 79/117/KEE u 91/414/KEE ([1]), u b'mod partikulari l-Artikoli 21(3), 49(2) u 78(2) tiegħu,

Billi:

(1) Is-sustanza attiva klotijanidin iddaħħlet fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE ([2]) bid-Direttiva tal-Kummissjoni 2006/41/KE ([3]).

(2) Is-sustanzi attivi li hemm fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE jitqiesu li ġew approvati skont ir-Regolament (KE) Nru 1107/2009 u huma mniżżlin fil-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 ([4]).

(3) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 ([5]) emenda l-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva klotijanidin u talab lill-applikanti jibagħtu informazzjoni konfermattiva dwar dan li ġej:

(a) ir-riskju għal pollinaturi li mhumiex in-naħal tal-għasel;

(b) ir-riskju għan-naħal tal-għasel li jfittxu n-nektar jew it-trab tad-dakra għall-ikel f'għelejjel sussegwenti;

(c) l-assorbiment potenzjali permezz tal-għeruq sabiex joħorġu l-fjuri mill-ħxejjex slavaġ;

(d) ir-riskju għan-naħal tal-għasel li jfittxu n-nida tal-għasel tal-insetti għall-ikel;

(e) l-esponiment ta' guttazzjoni potenzjali u r-riskju akut u fit-tul għas-soppravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja, u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal li jirriżulta minn tali esponiment;

(f) l-esponiment għat-trab li jinġarr mir-riħ wara l-ħrit u ż-żrigħ u r-riskju akut u fuq perjodu twil ta' żmien għas-soppravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja, u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal li jirriżulta minn tali esponiment;

(g) ir-riskju akut u fuq terminu twil ta' żmien għas-soppravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal fil-każ tan-naħal tal-għasel minħabba l-inġestjoni tan-nektar u t-trab tad-dakra kkontaminati.

(4) F'Diċembru tal-2014, l-applikanti bagħtu iktar informazzjoni dwar in-naħal (jiġifieri dwar in-naħal tal-għasel, dwar il-bgħula u dwar in-naħal li joħroġ għal rasu mill-komunità ta' naħal ieħor) lill-Belġju, li kien l-Istat Membru relatur, fil-perjodu taż-żmien previst biex tintbagħat din l-informazzjoni. F'Marzu tal-2015 u f'Ġunju tal-2015, huma bagħtu aġġornamenti ta' din l-informazzjoni.

(5) Il-Belġju vvaluta l-informazzjoni addizzjonali li bagħtu l-applikanti. Fil-31 ta' Awwissu 2015 huwa ppreżenta l-valutazzjoni tiegħu lill-Istati Membri l-oħrajn, lill-Kummissjoni u lill-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (minn hawn 'il quddiem imsejħa "l-Awtorità") fil-forma ta' addendum għall-abbozz tar-rapport ta' valutazzjoni.

([1]) ĠU L 309, 24.11.2009, p. 1.
([2]) Id-Direttiva 91/414/KEE tal-15 ta' Lulju 1991 li tikkonċerna t-tqegħid fis-suq ta' prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti (ĠU L 230, 19.8.1991, p. 1).
([3]) Id-Direttiva tal-Kummissjoni 2006/41/KE tas-7 ta' Lulju 2006 li temenda d-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE għall-inklużjoni tal-klotijanidin u l-petossamid bħala sustanzi attivi (ĠU L 187, 8.7.2006, p. 24).
([4]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 tal-25 ta' Mejju 2011 li jimplimenta r-Regolament (KE) Nru 1107/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill f'dak li għandu x'jaqsam mal-lista ta' sustanzi attivi approvati (ĠU L 153, 11.6.2011, p. 1).
([5]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 tal-24 ta' Mejju 2013 li jemenda r-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 fir-rigward tal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanzi attivi klotijanidin, tijametossam u imidakloprid u li jipprojbixxi l-użu u l-bejgħ taż-żerriegħa trattata bi prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom dawk is-sustanzi attivi (ĠU L 139, 25.5.2013, p. 12).

(6) Il-Kummissjoni kkonsultat lill-Awtorità, li ppreżentat il-konklużjoni tagħha dwar il-valutazzjoni tar-riskju tal-klotijanidin fit-13 ta' Ottubru 2016 ([1]). Fil-każ ta' ħafna mill-għelejjel, l-Awtorità identifikat riskji akuti għoljin għan-naħal mill-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom is-sustanza attiva klotijanidin. B'mod partikulari, l-Awtorità identifikat riskji akuti għoljin għan-naħal fil-każ taċ-ċereali tax-xitwa u ma tistax teskludi riskji kroniċi għoljin għan-naħal fil-każ tal-pitravi ħelu b'rabta mal-esponiment permezz tat-trab. B'rabta mal-konsum tar-residwi fit-trab tad-dakra u fin-nektar ikkontaminati, ġew identifikati riskji akuti u kroniċi għoljin jew ma jistax jiġi eskluż riskju għoli għal ħafna mill-użijiet tar-raba'. Ġew identifikati riskji akuti u kroniċi għan-naħal ukoll fl-għelejjel sussegwenti fil-każ tal-użijiet kollha tar-raba'. L-applikanti ma pprovdew l-ebda dejta dwar il-mixtliet tas-siġar, u għalhekk ma jistax jiġi eskluż ir-riskju għan-naħal. Barra minn hekk, l-Awtorità identifikat għadd ta' lakuni fid-dejta.

(7) Hekk kif previst fil-premessa (16) tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013, fil-11 ta' Frar 2015 il-Kummissjoni tat bidu għal analiżi tal-informazzjoni xjentifika l-ġdida billi qabbdet lill-EFSA torganizza sejħa miftuħa għad-dejta. L-EFSA nediet sejħa miftuħa għad-dejta li ntemmet fit-30 ta' Settembru 2015 ([2]).

(8) Fit-13 ta' Novembru 2015, il-Kummissjoni talbet lill-EFSA tgħaddilha l-konklużjonijiet tagħha dwar valutazzjoni aġġornata tar-riskju għan-naħal b'rabta mal-użu tal-klotijanidin bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet billi torganizza evalwazzjoni bejn il-pari u billi tqis id-dejta li tkun inġabret fil-kuntest tas-sejħa speċifika miftuħa għad-dejta u kull dejta ġdida oħra li tkun ħarġet minn studji u minn attivitajiet ta' riċerka u ta' monitoraġġ li tkun rilevanti għall-użijiet li qed jitqiesu. Fit-28 ta' Frar 2018, l-Awtorità bagħtet il-konklużjoni tagħha dwar l-evalwazzjoni bejn il-pari tal-valutazzjoni aġġornata tar-riskju tal-pestiċidi tas-sustanza attiva klotijanidin għan-naħal meta wieħed iqis l-użijiet tagħha bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet ([3]). L-applikanti ngħataw iċ-ċans jikkummentaw dwar din il-konklużjoni. L-applikanti bagħtu l-kummenti tagħhom, li ġew eżaminati bir-reqqa.

(9) L-Istati Membri u l-Kummissjoni analizzaw l-abbozz tar-rapport ta' valutazzjoni, l-addendum għall-abbozz tar-rapport ta' valutazzjoni u l-konklużjonijiet tal-Awtorità fil-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf u ffinalizzawhom fis-27 ta' April 2018 fil-forma ta' addendum rivedut għar-rapport ta' analiżi tal-Kummissjoni dwar il-klotijanidin.

(10) Il-Kummissjoni stiednet lill-applikanti jibagħtu l-kummenti tagħhom dwar l-addendum rivedut għar-rapport ta' analiżi dwar il-klotijanidin. L-applikanti bagħtu l-kummenti tagħhom, li ġew eżaminati bir-reqqa.

(11) Wara li analizzat l-informazzjoni li l-applikanti kienu bagħtu fl-2014 u fl-2015, il-Kummissjoni kkonkludiet li l-informazzjoni konfermattiva addizzjonali meħtieġa skont ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 ma ntbagħtitx, u wara li qieset ukoll il-konklużjoni dwar il-valutazzjoni aġġornata tar-riskju għan-naħal, il-Kummissjoni kkonkludiet li ma jistgħux jiġu esklużi iktar riskji għan-naħal jekk ma timponix iktar restrizzjonijiet. Filwaqt li titqies il-ħtieġa li jiġi żgurat livell ta' sikurezza u ta' ħarsien li jkun konsistenti mal-livell għoli ta' ħarsien tas-saħħa tal-annimali li tfittex li jkollha l-Unjoni, huwa xieraq li l-użijiet kollha fuq barra jiġu pprojbiti. Għalhekk huwa xieraq li l-użu tal-klotijanidin jiġi limitat għal ġos-serer permanenti u li jkun hemm l-obbligu li l-għelejjel li jitkabbru f'dawn is-serer iqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'dawn it-tip ta' serer u ma jitħawlux barra.

(12) Għaldaqstant jenħtieġ li l-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 jiġi emendat kif xieraq.

(13) Filwaqt li jitqiesu r-riskji għan-naħal miż-żerriegħa ttrattata, jenħtieġ li fuq it-tqegħid fis-suq u l-użu taż-żerriegħa ttrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom il-klotijanidin ikun hemm l-istess restrizzjonijiet li hemm fuq l-użu tal-klotijanidin. Għalhekk huwa xieraq li jiġi previst li ma għandhiex titqiegħed fis-suq jew tintuża ż-żerriegħa ttrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom il-klotijanidin ħlief meta din iż-żerriegħa tkun maħsuba biss għall-użu fis-serer permanenti u l-għelejjel li jitkabbru minnha f'dawn is-serer iqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'dawn it-tip ta' serer.

([1]) L-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (2016). Konklużjoni dwar l-evalwazzjoni bejn il-pari tal-valutazzjoni tar-riskju tal-pestiċidi tas-sustanza attiva klotijanidin fid-dawl tad-dejta konfermattiva mibgħuta msejħa "Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for the active substance clothianidin in light of confirmatory data submitted". EFSA Journal 2016;14(11):4606, 34 paġna. doi:10.2903/j.efsa.2016.4606.

([2]) L-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (2015). Rapport tekniku dwar is-sejħa miftuħa għal informazzjoni xjentifika ġdida b'rabta mar-riskju għan-naħal mill-użu tat-tliet sustanzi attivi klotijanidin, imidakloprid u tijametossam, li huma pestiċidi neonikotinojdi, bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet fl-UE msejjaħ "Technical report on the open call for new scientific information as regards the risk to bees from the use of the three neonicotinoid pesticide active substances clothianidin, imidacloprid and thiamethoxam applied as seed treatments and granules in the EU". EFSA Supporting Publications 2015:EN-903, 8 paġni.

([3]) L-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (2018). Konklużjonijiet dwar l-evalwazzjoni bejn il-pari tal-valutazzjoni tar-riskju tal-pestiċidi tas-sustanza attiva klotijanidin għan-naħal meta wieħed iqis l-użijiet tagħha bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet imsejħin "Conclusions on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance clothianidin considering the uses as seed treatments and granules". EFSA Journal 2018;16(2):5177, 86 paġna.

(14) Jenħtieġ li l-Istati Membri jingħataw biżżejjed żmien biex jemendaw jew jirtiraw l-awtorizzazzjonijiet tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom il-klotijanidin.

(15) Fil-każ tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom il-klotijanidin, meta l-Istati Membri jagħtu xi perjodu ta' grazzja skont l-Artikolu 46 tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, jenħtieġ li dan il-perjodu jkun jiskadi sa mhux aktar tard mid-19 ta' Diċembru 2018.

(16) Jenħtieġ li l-projbizzjoni tat-tqegħid fis-suq u tal-użu taż-żerriegħa ttrattata tibda tapplika biss mid-19 ta' Diċembru 2018 sabiex jingħata biżżejjed żmien għat-tranżizzjoni.

(17) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf,

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

Artikolu 1

Emenda tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011

Il-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 hija emendata skont l-Anness ta' dan ir-Regolament.

Artikolu 2

Projbizzjoni tat-tqegħid fis-suq u tal-użu taż-żerriegħa ttrattata

Iż-żerriegħa ttrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom il-klotijanidin ma għandhiex titqiegħed fis-suq jew tintuża ħlief meta:

(a) din iż-żerriegħa tkun maħsuba biss għall-użu fis-serer permanenti; u

(b) l-għelejjel li jitkabbru minnha f'dawn is-serer iqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'dawn it-tip ta' serer.

Artikolu 3

Miżuri tranżitorji

B'konformità mar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, meta jkun meħtieġ, l-Istati Membri għandhom jemendaw jew jirtiraw l-awtorizzazzjonijiet eżistenti tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom il-klotijanidin bħala sustanza attiva sa mhux aktar tard mid-19 ta' Settembru 2018.

Artikolu 4

Perjodu ta' grazzja

Kull perjodu ta' grazzja li l-Istati Membri jistgħu jagħtu skont l-Artikolu 46 tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009 għandu jkun qasir kemm jista' jkun u għandu jiskadi sa mhux aktar tard mid-19 ta' Diċembru 2018.

Artikolu 5

Emenda tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013

L-Artikolu 2 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 jitħassar f'dak li għandu x'jaqsam maż-żerriegħa li ġiet ittrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom il-klotijanidin.

Artikolu 6

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*.

Madankollu, l-Artikoli 2 u 5 tiegħu għandhom jibdew japplikaw mid-19 ta' Diċembru 2018.

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

Fil-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011, il-kolonna msejħa "Dispożizzjonijiet speċifiċi" tar-ringiela 121 li tittratta l-klotijanidin tinbidel b'dan li ġej:

"PARTI A

Jistgħu jiġu awtorizzati biss l-użijiet bħala insettiċida, fis-serer permanenti jew biex tiġi ttrattata ż-żerriegħa li tkun maħsuba biss għall-użu fis-serer permanenti. L-għelejjel li jitkabbru minn din iż-żerriegħa jridu jqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'serra permanenti.

PARTI B

Għall-implimentazzjoni tal-prinċipji uniformi msemmija fl-Artikolu 29(6) tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, għandhom jitqiesu l-konklużjonijiet tar-rapport ta' analiżi dwar il-klotijanidin, kif ġie ffinalizzat mill-Kumitat Permanenti dwar il-Katina Alimentari u s-Saħħa tal-Annimali fis-27 ta' Jannar 2006, u b'mod partikulari l-Appendiċijiet I u II tiegħu, u l-konklużjonijiet tal-addendum rivedut għar-rapport ta' analiżi dwar il-klotijanidin kif ġie ffinalizzat mill-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf fis-27 ta' April 2018.

F'din il-valutazzjoni ġenerali l-Istati Membri għandhom jagħtu każ, b'mod partikulari, l-affarijiet li ġejjin:

— ir-riskju għall-ilma ta' taħt l-art;

— ir-riskju għan-naħal u għall-bgħula li jitħallew iduru fis-serer permanenti għat-tidkir;

— l-esponiment tan-naħal permezz tal-konsum tal-ilma mniġġes mis-serer permanenti.

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-kisi taż-żerriegħa jsir biss f'faċilitajiet professjonali għat-trattament taż-żerriegħa. Dawk il-faċilitajiet iridu japplikaw l-aqwa metodi disponibbli biex jiżguraw li jkun minimizzat ir-rilaxx tat-trab waqt l-applikazzjoni fuq iż-żerriegħa u waqt il-ħażna u t-trasport.

Meta jkun xieraq, il-kundizzjonijiet għall-użu għandhom jinkludu miżuri għat-tnaqqis tar-riskju."

REGOLAMENT TA' IMPLIMENTAZZJONI TAL-KUMMISSJONI (UE) 2018/785

tad-29 ta' Mejju 2018

li jemenda r-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 f'dak li għandu x'jaqsam mal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva tijametossam

(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 1107/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-21 ta' Ottubru 2009 dwar it-tqegħid fis-suq ta' prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti u li jħassar id-Direttivi tal-Kunsill 79/117/KEE u 91/414/KEE ([1]), u b'mod partikulari l-Artikoli 21(3), 49(2) u 78(2) tiegħu,

Billi:

(1) Is-sustanza attiva tijametossam iddaħħlet fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE ([2]) bid-Direttiva tal-Kummissjoni 2007/6/KE ([3]).

(2) Is-sustanzi attivi li hemm fl-Anness I tad-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE jitqiesu li ġew approvati skont ir-Regolament (KE) Nru 1107/2009 u huma mniżżlin fil-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 ([4]).

(3) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 ([5]) emenda l-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanza attiva tijametossam u talab lill-applikanti jibagħtu informazzjoni konfermattiva dwar dan li ġej:

(a) ir-riskju għal pollinaturi li mhumiex in-naħal tal-għasel;

(b) ir-riskju għan-naħal tal-għasel li jfittxu n-nektar jew it-trab tad-dakra għall-ikel f'għelejjel sussegwenti;

(c) l-assorbiment potenzjali permezz tal-għeruq sabiex joħorġu l-fjuri mill-ħxejjex slavaġ;

(d) ir-riskju għan-naħal tal-għasel li jfittxu n-nida tal-għasel tal-insetti għall-ikel;

(e) l-esponiment ta' guttazzjoni potenzjali u r-riskju akut u fit-tul għas-sopravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja, u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal li jirriżulta minn tali esponiment;

(f) l-esponiment għat-trab li jinġarr mir-riħ wara l-ħrit u ż-żrigħ u r-riskju akut u fuq perjodu twil ta' żmien għas-sopravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja, u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal li jirriżulta minn tali esponiment;

(g) ir-riskju akut u fuq terminu twil ta' żmien għas-sopravivenza u l-iżvilupp tal-kolonja u r-riskju għad-duqqajs tan-naħal fil-każ tan-naħal tal-għasel minħabba l-inġestjoni tan-nektar u t-trab tad-dakra kkontaminati.

(4) L-applikant bagħat iktar informazzjoni dwar in-naħal (jiġifieri dwar in-naħal tal-għasel, dwar il-bgħula u dwar in-naħal li joħroġ għal rasu mill-komunità ta' naħal ieħor) lil Spanja, li kienet l-Istat Membru relatur.

(5) Spanja vvalutat l-informazzjoni addizzjonali li bagħat l-applikant. Fit-12 ta' Novembru 2015 hija ppreżentat il-valutazzjoni tagħha lill-Istati Membri l-oħrajn, lill-Kummissjoni u lill-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (minn hawn 'il quddiem imsejħa "l-Awtorità") fil-forma ta' addendum għall-abbozz tar-rapport ta' valutazzjoni.

([1]) ĠU L 309, 24.11.2009, p. 1.

([2]) Id-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE tal-15 ta' Lulju 1991 li tikkonċerna t-tqegħid fis-suq ta' prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti (ĠU L 230, 19.8.1991, p. 1).

([3]) Id-Direttiva tal-Kummissjoni 2007/6/KE tal-14 ta' Frar 2007 li temenda d-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE biex tinkludi l-metrafenone, il-*Bacillus subtilis*, l-ispinosad u t-tijametossam bħala sustanzi attivi (ĠU L 43, 15.2.2007, p. 13).

([4]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 tal-25 ta' Mejju 2011 li jimplimenta r-Regolament (KE) Nru 1107/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill f'dak li għandu x'jaqsam mal-lista ta' sustanzi attivi approvati (ĠU L 153, 11.6.2011, p. 1).

([5]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 tal-24 ta' Mejju 2013 li jemenda r-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 540/2011 fir-rigward tal-kundizzjonijiet għall-approvazzjoni tas-sustanzi attivi klotijanidin, tijametossam u imidakloprid u li jipprojbixxi l-użu u l-bejgħ taż-żerriegħa trattata bi prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom dawk is-sustanzi attivi (ĠU L 139, 25.5.2013, p. 12).

(6) Saru konsultazzjonijiet mal-Istati Membri, mal-applikant u mal-Awtorità, u dawn intalbu jibagħtu l-kummenti tagħhom dwar il-valutazzjoni tal-Istat Membru relatur. Fl-20 ta' April 2016, l-Awtorità ppubblikat rapport tekniku li kien fih l-eżitu, fil-qosor, ta' din il-konsultazzjoni dwar it-tijametossam ([1]).

(7) Hekk kif previst fil-premessa (16) tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 485/2013, fil-11 ta' Frar 2015 il-Kummissjoni tat bidu għal analiżi tal-informazzjoni xjentifika l-ġdida billi qabbdet lill-EFSA torganizza sejħa miftuħa għad-dejta. L-EFSA nediet sejħa miftuħa għad-dejta li ntemmet fit-30 ta' Settembru 2015 ([2]).

(8) Fit-13 ta' Novembru 2015, il-Kummissjoni talbet lill-EFSA tgħaddilha l-konklużjonijiet tagħha dwar valutazzjoni aġġornata tar-riskju għan-naħal b'rabta mal-użu tat-tijametossam bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet billi torganizza evalwazzjoni bejn il-pari u billi tqis id-dejta li tkun inġabret fil-kuntest tas-sejħa speċifika miftuħa għad-dejta u kull dejta ġdida oħra li tkun ħarġet minn studji u minn attivitajiet ta' riċerka u ta' monitoraġġ li tkun rilevanti għall-użijiet li qed jitqiesu. Fit-28 ta' Frar 2018, l-Awtorità bagħtet il-konklużjoni tagħha dwar l-evalwazzjoni bejn il-pari tal-valutazzjoni aġġornata tar-riskju tal-pestiċidi tas-sustanza attiva tijametossam għan-naħal meta wieħed iqis l-użijiet tagħha bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet ([3]). L-applikant ingħata ċ-ċans jikkummenta dwar din il-konklużjoni. L-applikant bagħat il-kummenti tiegħu, li ġew eżaminati bir-reqqa.

(9) L-Istati Membri u l-Kummissjoni analizzaw l-abbozz tar-rapport ta' valutazzjoni, l-addendum, ir-rapport tekniku u l-konklużjoni tal-Awtorità fil-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf u ffinalizzawhom fis-27 ta' April 2018 fil-forma ta' addendum rivedut għar-rapport ta' analiżi tal-Kummissjoni dwar it-tijametossam.

(10) Il-Kummissjoni stiednet lill-applikant jibgħat il-kummenti tiegħu dwar l-addendum rivedut għar-rapport ta' analiżi dwar it-tijametossam. L-applikant bagħat il-kummenti tiegħu, li ġew eżaminati bir-reqqa.

(11) Wara li analizzat l-informazzjoni li l-applikant bagħat, il-Kummissjoni kkonkludiet li l-informazzjoni konfermattiva addizzjonali meħtieġa skont ir-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) Nru 485/2013 ma ntbagħtitx, u wara li qieset ukoll il-konklużjoni dwar il-valutazzjoni aġġornata tar-riskju għan-naħal, il-Kummissjoni kkonkludiet li ma jistgħux jiġu esklużi iktar riskji għan-naħal jekk ma timponix iktar restrizzjonijiet. Filwaqt li titqies il-ħtieġa li jiġi żgurat livell ta' sikurezza u ta' ħarsien li jkun konsistenti mal-livell għoli ta' ħarsien tas-saħħa tal-annimali li tfittex li jkollha l-Unjoni, huwa xieraq li l-użijiet kollha fuq barra jiġu pprojbiti. Għalhekk huwa xieraq li l-użu tat-tijametossam jiġi limitat għal ġos-serer permanenti u li jkun hemm l-obbligu li l-għelejjel li jitkabbru f'dawn is-serer iqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'dawn it-tip ta' serer u ma jitħawlux barra.

(12) Għaldaqstant jenħtieġ li l-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 jiġi emendat kif xieraq.

(13) Filwaqt li jitqiesu r-riskji għan-naħal miż-żerriegħa ttrattata, jenħtieġ li fuq it-tqegħid fis-suq u l-użu taż-żerriegħa ttrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom it-tijametossam ikun hemm l-istess restrizzjonijiet li hemm fuq l-użu tat-tijametossam. Għalhekk huwa xieraq li jiġi previst li ma għandhiex titqiegħed fis-suq jew tintuża ż-żerriegħa ttrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom it-tijametossam ħlief meta din iż-żerriegħa tkun maħsuba biss għall-użu fis-serer permanenti u l-għelejjel li jitkabbru minnha f'dawn is-serer iqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'dawn it-tip ta' serer.

(14) Jenħtieġ li l-Istati Membri jingħataw biżżejjed żmien biex jemendaw jew jirtiraw l-awtorizzazzjonijiet tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom it-tijametossam.

(15) Fil-każ tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom it-tijametossam, meta l-Istati Membri jagħtu xi perjodu ta' grazzja skont l-Artikolu 46 tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, jenħtieġ li dan il-perjodu jkun jiskadi sa mhux aktar tard mid-19 ta' Diċembru 2018.

([1]) L-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (2016). Rapport tekniku dwar l-eżitu tal-konsultazzjoni mal-Istati Membri, mal-applikant u mal-EFSA dwar il-valutazzjoni tar-riskju tal-pestiċidi tat-tijametossam fid-dawl tad-dejta konfermattiva msejjaħ "Technical report on the outcome of the consultation with Member States, the applicant and EFSA on the pesticide risk assessment for thiamethoxam in light of confirmatory data". EFSA Supporting Publications 2016:EN-1020, 27 paġna.

([2]) L-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (2015). Rapport tekniku dwar is-sejħa miftuħa għal informazzjoni xjentifika ġdida b'rabta mar-riskju għan-naħal mill-użu tat-tliet sustanzi attivi klotijanidin, imidakloprid u tijametossam, li huma pestiċidi neonikotinojdi, bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet fl-UE msejjaħ "Technical report on the open call for new scientific information as regards the risk to bees from the use of the three neonicotinoid pesticide active substances clothianidin, imidacloprid and thiamethoxam applied as seed treatments and granules in the EU". EFSA Supporting Publications 2015:EN-903, 8 paġni.

([3]) L-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (2018). Konklużjonijiet dwar l-evalwazzjoni bejn il-pari tal-valutazzjoni tar-riskju tal-pestiċidi tas-sustanza attiva tijametossam għan-naħal meta wieħed iqis l-użijiet tagħha bħala trattament taż-żerriegħa u bħala granijiet imsejħin "Conclusions on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance thiamethoxam considering the uses as seed treatments and granules". EFSA Journal 2018;16(2):5179, 59 paġna.

(16) Jenħtieġ li l-projbizzjoni tat-tqegħid fis-suq u tal-użu taż-żerriegħa ttrattata tibda tapplika biss mid-19 ta' Diċembru 2018 sabiex jingħata biżżejjed żmien għat-tranżizzjoni.

(17) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma skont l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf,

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

Artikolu 1

Emenda tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011

Il-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011 hija emendata skont l-Anness ta' dan ir-Regolament.

Artikolu 2

Projbizzjoni tat-tqegħid fis-suq u tal-użu taż-żerriegħa ttrattata

Iż-żerriegħa ttrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom it-tijametossam ma għandhiex titqiegħed fis-suq jew tintuża ħlief meta:

(a) din iż-żerriegħa tkun maħsuba biss għall-użu fis-serer permanenti; u

(b) l-għelejjel li jitkabbru minnha f'dawn is-serer iqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'dawn it-tip ta' serer.

Artikolu 3

Miżuri tranżitorji

B'konformità mar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, meta jkun meħtieġ, l-Istati Membri għandhom jemendaw jew jirtiraw l-awtorizzazzjonijiet eżistenti tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom it-tijametossam bħala sustanza attiva sa mhux aktar tard mid-19 ta' Settembru 2018.

Artikolu 4

Perjodu ta' grazzja

Kull perjodu ta' grazzja li l-Istati Membri jistgħu jagħtu skont l-Artikolu 46 tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009 għandu jkun qasir kemm jista' jkun u għandu jiskadi sa mhux aktar tard mid-19 ta' Diċembru 2018.

Artikolu 5

Emenda tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013

L-Artikolu 2 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 485/2013 jitħassar f'dak li għandu x'jaqsam maż-żerriegħa li ġiet ittrattata bil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li fihom it-tijametossam.

Artikolu 6

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*.

Madankollu, l-Artikoli 2 u 5 tiegħu għandhom jibdew japplikaw mid-19 ta' Diċembru 2018.

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

Fil-Parti A tal-Anness tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 540/2011, it-test tal-kolonna msejħa "Dispożizzjonijiet speċifiċi" tar-ringiela 140 li tittratta t-tijametossam tinbidel b'dan li ġej:

"PARTI A

Jistgħu jiġu awtorizzati biss l-użijiet bħala insettiċida, fis-serer permanenti jew biex tiġi ttrattata ż-żerriegħa li tkun maħsuba biss għall-użu fis-serer permanenti. L-għelejjel li jitkabbru minn din iż-żerriegħa jridu jqattgħu ċ-ċiklu kollu ta' ħajjithom f'serra permanenti.

PARTI B

Għall-implimentazzjoni tal-prinċipji uniformi msemmija fl-Artikolu 29(6) tar-Regolament (KE) Nru 1107/2009, għandhom jitqiesu l-konklużjonijiet tar-rapport ta' analiżi dwar it-tijametossam, kif ġie ffinalizzat mill-Kumitat Permanenti dwar il-Katina Alimentari u s-Saħħa tal-Annimali fl-14 ta' Lulju 2006, u b'mod partikulari l-Appendiċijiet I u II tiegħu, u l-konklużjonijiet tal-addendum rivedut għar-rapport ta' analiżi dwar it-tijametossam kif ġie ffinalizzat mill-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf fis-27 ta' April 2018.

F'din il-valutazzjoni ġenerali l-Istati Membri għandhom jagħtu każ, b'mod partikulari, l-affarijiet li ġejjin:

— ir-riskju għall-ilma ta' taħt l-art;

— ir-riskju għall-organiżmi akkwatiċi;

— ir-riskju għan-naħal u għall-bgħula li jitħallew iduru fis-serer permanenti għat-tidkir;

— l-esponiment tan-naħal permezz tal-konsum tal-ilma mniġġes mis-serer permanenti.

L-Istati Membri għandhom jiżguraw li l-kisi taż-żerriegħa jsir biss f'faċilitajiet professjonali għat-trattament taż-żerriegħa. Dawk il-faċilitajiet iridu japplikaw l-aqwa metodi disponibbli biex jiżguraw li jkun minimizzat ir-rilaxx tat-trab waqt l-applikazzjoni fuq iż-żerriegħa u waqt il-ħażna u t-trasport.

Meta jkun xieraq, il-kundizzjonijiet għall-użu għandhom jinkludu miżuri għat-tnaqqis tar-riskju."

DEĊIŻJONIJIET

DEĊIŻJONI TAL-KUNSILL (UE) 2018/786

tat-22 ta' Mejju 2018

dwar il-pożizzjoni li trid tiġi adottata, f'isem l-Unjoni Ewropea, fil-Kumitat Konġunt taż-ŻEE fir-rigward tal-emenda tal-Protokoll 31 għall-Ftehim ŻEE, dwar il-kooperazzjoni f'oqsma speċifiċi barra mill-erba' libertajiet (Linja baġitarja 04 03 01 03: "Moviment liberu tal-ħaddiema, koordinazzjoni ta' skemi tas-sigurtà soċjali u miżuri għall-migranti inkluż migranti minn pajjiżi terzi")

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUNSILL TAL-UNJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidra t-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea, u b'mod partikolari l-Artikoli 46 u 48, flimkien mal-Artikolu 218(9) tiegħu,

Wara li kkunsidra r-Regolament tal-Kunsill (KE) Nru 2894/94 tat-28 ta' Novembru 1994 dwar l-arranġamenti għall-implimentazzjoni tal-Ftehim dwar iż-Żona Ekonomika Ewropea ([1]), u b'mod partikolari l-Artikolu 1(3) tiegħu,

Wara li kkunsidra l-proposta mill-Kummissjoni Ewropea,

Billi:

(1) Il-Ftehim dwar iż-Żona Ekonomika Ewropea ([2]) ("il-Ftehim ŻEE") daħal fis-seħħ fl-1 ta' Jannar 1994.

(2) Skont l-Artikolu 98 tal-Ftehim ŻEE, il-Kumitat Konġunt taż-ŻEE jista' jiddeċiedi li jemenda, fost l-oħrajn, il-Protokoll 31 tal-Ftehim ŻEE.

(3) Il-Protokoll 31 tal-Ftehim ŻEE fih dispożizzjonijiet speċifiċi dwar il-kooperazzjoni f'oqsma speċifiċi barra mill-erba' libertajiet.

(4) Huwa xieraq li titkompla l-kooperazzjoni tal-Partijiet Kontraenti tal-Ftehim ŻEE fl-azzjonijiet tal-Unjoni ffinanzjati mill-baġit ġenerali tal-Unjoni rigward il-moviment liberu tal-ħaddiema, il-koordinazzjoni tas-sistemi tas-sigurtà soċjali u l-miżuri għall-migranti, inklużi l-migranti minn pajjiżi terzi.

(5) Għalhekk, il-Protokoll 31 tal-Ftehim ŻEE jenħtieġ li jiġi emendat sabiex dik il-kooperazzjoni estiża tkun tista' tkompli wara l-31 ta' Diċembru 2017.

(6) Għalhekk, jenħtieġ li l-pożizzjoni tal-Unjoni fil-Kumitat Konġunt taż-ŻEE tkun ibbażata fuq l-abbozz ta' deċiżjoni mehmuż,

ADOTTA DIN ID-DEĊIŻJONI:

Artikolu 1

Il-pożizzjoni li trid tiġi adottata, f'isem l-Unjoni, fil-Kumitat Konġunt taż-ŻEE dwar l-emenda proposta tal-Protokoll 31 għall-Ftehim ŻEE, dwar il-kooperazzjoni f'oqsma speċifiċi barra mill-erba' libertajiet, għandha tkun ibbażata fuq l-abbozz tad-deċiżjoni tal-Kumitat Konġunt taż-ŻEE mehmuż ma' din id-Deċiżjoni.

([1]) ĠU L 305, 30.11.1994, p. 6.
([2]) ĠU L 1, 3.1.1994, p. 3.

Artikolu 2

Din id-deċiżjoni għandha tidħol fis-seħħ fid-data tal-adozzjoni tagħha.

Magħmul fi Brussell, it-22 ta' Mejju 2018.

Għall-Kunsill

Il-President

E. KARANIKOLOV

ABBOZZ

DEĊIŻJONI TAL-KUMITAT KONĠUNT TAŻ-ŻEE Nru …/2018

ta'…

li temenda l-Protokoll 31 għall-Ftehim ŻEE, dwar il-kooperazzjoni f'oqsma speċifiċi barra mill-erba' libertajiet

IL-KUMITAT KONĠUNT TAŻ-ŻEE,

Wara li kkunsidra l-Ftehim dwar iż-Żona Ekonomika Ewropea ("il-Ftehim ŻEE"), u b'mod partikolari l-Artikoli 86 u 98 tiegħu,

Billi:

(1) Huwa xieraq li titkompla l-kooperazzjoni tal-Partijiet Kontraenti tal-Ftehim ŻEE fl-azzjonijiet tal-Unjoni ffinanzjati mill-baġit ġenerali tal-Unjoni rigward il-moviment liberu tal-ħaddiema, il-koordinazzjoni tas-sistemi tas-sigurtà soċjali u l-miżuri għall-migranti, inklużi l-migranti minn pajjiżi terzi.

(2) Għalhekk, jenħtieġ li l-Protokoll 31 tal-Ftehim ŻEE jiġi emendat sabiex dik il-kooperazzjoni estiża tkun tista' sseħħ mill-1 ta' Jannar 2018,

ADOTTA DIN ID-DEĊIŻJONI:

Artikolu 1

Fil-paragrafi 5 u 13 tal-Artikolu 5 tal-Protokoll 31 tal-Ftehim ŻEE, il-kliem "u 2017" jiġi sostitwit bil-kliem ", 2017 u 2018".

Artikolu 2

Din id-Deċiżjoni għandha tidħol fis-seħħ fil-jum ta' wara l-aħħar notifika skont l-Artikolu 103(1) tal-Ftehim ŻEE (*).

Għandha tapplika mill-1 ta' Jannar 2018.

Artikolu 3

Din id-Deċiżjoni għandha tiġi ppubblikata fit-Taqsima taż-ŻEE ta' *Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea* u fis-Suppliment tiegħu dwar iż-ŻEE.

Magħmul fi Brussell,

Għall-Kumitat Konġunt taż-ŻEE

Il-President *Is-Segretarji tal-Kumitat Konġunt taż-ŻEE*

(*) [Ma huwa indikat l-ebda rekwiżit kostituzzjonali.] [Hemm indikati rekwiżiti kostituzzjonali.]

RETTIFIKA

Rettifika għar-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2016/698 tat-8 ta' April 2016 li jikkoreġi r-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2016/341 li jissupplimenta r-Regolament (UE) Nru 952/2013 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill fir-rigward ta' regoli tranżizzjonali għal ċerti dispożizzjonijiet tal-Kodiċi Doganali tal-Unjoni fejn is-sistemi rilevanti għadhom ma sarux operazzjonali u li jemenda r-Regolament Delegat (UE) 2015/2446

(Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea L 121 tal-11 ta' Mejju 2016)

F'paġna 1, fit-Titolu,

minflok: "Regolament Delegat Tal-Kummissjoni (UE) 2016/698 tat-8 ta' April 2016 li jikkoreġi r-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2016/341 li jissupplimenta r-Regolament (UE) Nru 952/2013 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill fir-rigward ta' regoli tranżizzjonali għal ċerti dispożizzjonijiet tal-Kodiċi Doganali tal-Unjoni fejn is-sistemi rilevanti għadhom ma sarux operazzjonali u li jemenda r-Regolament Delegat (UE) 2015/2446",

aqra: "Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2016/698 tat-8 ta' April 2016 li jikkoreġi r-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2016/341 li jissupplimenta r-Regolament (UE) Nru 952/2013 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill fir-rigward ta' regoli tranżizzjonali għal ċerti dispożizzjonijiet tal-Kodiċi Doganali tal-Unjoni fejn is-sistemi elettroniċi rilevanti għadhom ma sarux operazzjonali u li jemenda r-Regolament Delegat (UE) 2015/2446".

ISSN 1977-074X (edizzjoni elettronika)
ISSN 1725-5104 (edizzjoni stampata)

L-Uffiċċju tal-Pubblikazzjonijiet tal-Unjoni Ewropea
2985 Il-Lussemburgu
IL-LUSSEMBURGU

MT