

Jurnalul Oficial al Uniunii Europene

L 132



Ediția în limba română

Legislație

Anul 61

30 mai 2018

Cuprins

II Acte fără caracter legislativ

REGULAMENTE

- ★ Regulamentul (UE) 2018/781 al Comisiei din 29 mai 2018 de modificare a Regulamentului (CE) nr. 847/2000 în ceea ce privește definiția conceptului de „medicament similar” ⁽¹⁾ 1
- ★ Regulamentul (UE) 2018/782 al Comisiei din 29 mai 2018 de stabilire a principiilor metodologice pentru evaluarea riscurilor și pentru recomandările de gestionare a riscurilor menționate în Regulamentul (CE) nr. 470/2009 ⁽¹⁾ 5
- ★ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2018/783 al Comisiei din 29 mai 2018 de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de aprobare a substanței active imidacloprid ⁽¹⁾ 31
- ★ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2018/784 al Comisiei din 29 mai 2018 de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de aprobare a substanței active clotianidină ⁽¹⁾ 35
- ★ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2018/785 al Comisiei din 29 mai 2018 de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de aprobare a substanței active tiametoxam ⁽¹⁾ 40

DECIZII

- ★ Decizia (UE) 2018/786 a Consiliului din 22 mai 2018 privind poziția care urmează să fie adoptată, în numele Uniunii Europene, în cadrul Comitetului mixt al SEE cu privire la o modificare a Protocolului 31 la Acordul privind SEE în ceea ce privește cooperarea în domenii specifice în afara celor patru libertăți (linia bugetară 04 03 01 03: „Liberă circulație a lucrătorilor, coordonarea sistemelor de securitate socială și măsuri pentru migranți, inclusiv pentru migranții din țări terțe”) ⁽¹⁾ 45

⁽¹⁾ Text cu relevanță pentru SEE.

RO

Actele ale căror titluri sunt tipărite cu caractere drepte sunt acte de gestionare curentă adoptate în cadrul politicii agricole și care au, în general, o perioadă de valabilitate limitată.

Titlurile celorlalte acte sunt tipărite cu caractere aldine și sunt precedate de un asterisc.

II

(Acte fără caracter legislativ)

REGULAMENTE

REGULAMENTUL (UE) 2018/781 AL COMISIEI

din 29 mai 2018

de modificare a Regulamentului (CE) nr. 847/2000 în ceea ce privește definiția conceptului de „medicament similar”

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane ⁽¹⁾, în special articolul 8 alineatul (4),

întrucât:

- (1) Regulamentul (CE) nr. 141/2000 a fost adoptat pentru a promova cercetarea în domeniul bolilor rare. El oferă întreprinderilor care elaborează medicamente orfane perspectiva obținerii exclusivității pe piață pentru un anumit număr de ani.
- (2) Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei ⁽²⁾ oferă o definiție a conceptului de „medicament similar”, care include cazuri specifice care definesc tipurile de produse care trebuie considerate ca fiind similare în scopul aplicării articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. Definiția ar trebui să fie actualizată având în vedere noile cunoștințe științifice și tehnice, în special datorită evoluțiilor majore din domeniul medicamentelor biologice, îndeosebi al medicamentelor pentru terapii avansate, și în lumina experienței dobândite cu privire la desemnarea și reglementarea medicamentelor orfane.
- (3) În plus, există nevoia unei definiții clare a conceptului de „caracteristici structurale moleculare principale” care este utilizat în cadrul definiției conceptului de „substanță activă similară”, care, la rândul lui, este utilizat în cadrul definiției conceptului de „medicament similar”. În ceea ce privește medicamentele biologice, definiția „caracteristicilor structurale moleculare principale” va îngloba anumite modificări moleculare care contribuie în mod semnificativ la caracteristicile funcționale ale substanței active și care influențează decizia de a considera aceste produse ca fiind similare sau nu. Totuși, pentru medicamentele pentru terapii avansate, caracteristicile structurale moleculare principale nu pot fi identificate pe deplin. Prin urmare, în cazul medicamentelor pentru terapii avansate, similaritatea între două substanțe active ar trebui să fie evaluată pe baza caracteristicilor biologice și funcționale.
- (4) Definiția noțiunii de „substanță activă” ar trebui să fie eliminată, întrucât articolul 8 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 nu prevede definirea de către Comisie a termenului de „substanță activă”. Termenul de „substanță activă” este definit din punct de vedere juridic la articolul 1 punctul 3a din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽³⁾, iar domeniul de aplicare și scopul articolului 3 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 sunt legate de definițiile conceptelor de „medicament similar” și de „superioritate clinică”.

⁽¹⁾ JO L 18, 22.1.2000, p. 1.

⁽²⁾ Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei din 27 aprilie 2000 de stabilire a dispozițiilor de aplicare a criteriilor pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan și a definițiilor termenilor „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică” (JO L 103, 28.4.2000, p. 5).

⁽³⁾ Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

- (5) Măsurile prevăzute de prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

La articolul 3 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000, teza introductivă și literele (a), (b) și (c) se înlocuiesc cu următorul text:

„(3) În sensul punerii în aplicare a articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane, se aplică următoarele definiții:

- (a) eliminat;
- (b) «medicament similar» înseamnă un medicament care conține o substanță activă sau substanțe active similare cu substanțele conținute într-un medicament orfan autorizat în prezent și care este prevăzut pentru aceeași indicație terapeutică;
- (c) «substanță activă similară» înseamnă o substanță activă identică sau o substanță activă cu aceleași caracteristici structurale moleculare principale (dar nu neapărat toate caracteristicile structurale moleculare similare) și care acționează prin același mecanism. Totuși, în cazul medicamentelor pentru terapii avansate, pentru care caracteristicile structurale moleculare principale nu pot fi definite pe deplin, similaritatea celor două substanțe active va fi evaluată pe baza caracteristicilor biologice și funcționale.

În scopul punerii în aplicare a literei (c) de mai sus, se aplică următoarele:

1. Medicamente chimice

Caracteristicile structurale moleculare principale sunt componentele structurale relevante ale unei substanțe active. Acestea pot fi constituite din ansamblul moleculei sau dintr-o parte a acesteia. Posibilitatea ca caracteristicile structurale moleculare principale să fie identice pentru două sau mai multe molecule va fi identificată prin compararea structurilor acestora.

- 1.1. Izomerii, amestecurile de izomeri, complexe, esterii, eterii, sărurile și derivații substanței active originale sau o substanță activă care diferă de substanța activă originală doar prin modificări minore ale structurii moleculare, de exemplu, un analog structural, vor fi considerate similare.
- 1.2. Substanțele polinucleotidice sintetice, monocatenare sau dublu catenare, care constau din două sau mai multe nucleotide distincte, în care:
 - diferența existentă în secvența nucleotidelor din bazele purină și pirimidină sau derivații acestora nu este majoră, sunt considerate similare. Prin urmare, în cazul substanțelor nucleotidice antisens sau interferente, adăugarea, înlocuirea sau eliminarea unei nucleotide care nu afectează semnificativ cinetica hibridizării cu ținta sunt considerate, în mod normal, similare;
 - diferențele de structură legate de modificările ribozei sau dezoxiribozei din zaharurile scheletului glucidic sau de înlocuirea glucidelor din schelet cu substanțe sintetice analoge au ca rezultat, în mod normal, substanțe care sunt considerate similare. Prin urmare, în cazul substanțelor nucleotidice antisens sau interferente, modificările (dezoxi-)ribozei care nu afectează în mod semnificativ cinetica hibridizării cu ținta ar putea fi considerate, în mod normal, similare.

2. Medicamentele biologice (altele decât medicamentele pentru terapii avansate)

Caracteristicile structurale moleculare principale sunt componentele structurale ale unei substanțe active care sunt relevante pentru caracteristicile funcționale ale substanței respective. Caracteristicile structurale moleculare principale pot fi compuse dintr-o fracțiune terapeutică sau dintr-o astfel de fracțiune combinată cu unul sau mai multe elemente structurale suplimentare care contribuie în mod semnificativ la caracteristicile funcționale ale substanței active.

Un astfel de element sau astfel de elemente structurale suplimentare pot fi conjugate, fuzionate sau legate prin orice alt mijloc la fracțiunea terapeutică sau pot constitui o prelungire a scheletului proteic al fracțiunii terapeutice prin aminoacizi suplimentari. Substanțele dotate cu elemente structurale pentru care se utilizează metode de modificare sau tehnologii de conjugare similare sunt considerate, în mod normal, ca fiind substanțe similare.

Substanțele active biologice care nu diferă de substanța biologică originală decât prin variații minore ale structurii moleculare sunt considerate ca fiind similare.

2.1. Substanțele proteice:

În cazul în care diferența de structură dintre acestea se datorează unor evenimente post-tranlaționale (de exemplu, modele diferite de glicozilare) substanțele vor fi considerate, în mod normal, ca fiind similare. Totuși, în mod excepțional, anumite modificări post-tranlaționale pot produce o substanță care nu este similară, atunci când au o influență semnificativă asupra caracteristicilor funcționale ale substanței în cauză.

Dacă diferența din cadrul secvenței de aminoacizi nu este importantă, substanțele sunt considerate, în mod normal, ca fiind similare. Prin urmare, două substanțe proteice din aceeași grupă farmacologică (de exemplu, substanțe ale căror diferențe sunt legate, de exemplu, de metionina N-terminală, una dintre ele cu proteine extrase în mod natural, iar cealaltă, cu proteine derivate din ADN, sau alte variante minore) sunt considerate, în mod normal, ca fiind similare. Totuși, adăugarea unui element structural poate face ca substanțele să fie considerate ca nefiind similare dacă acest lucru are o influență semnificativă asupra caracteristicilor funcționale ale substanței în cauză.

Anticorpuri monoclonale care se leagă de același epitop țintă sunt considerați, în mod normal, ca fiind similari. Totuși, anticorpuri monoclonale conjugați sau proteinele fuzionate ar putea fi considerate ca nefiind similare în cazul în care fie secvențele regiunilor determinante ale complementarității, fie elementul structural suplimentar al anticorpului monoclonal conjugat ar fi diferit(e).

2.2. Substanțele polizaharidice:

În cazul în care substanțele au unități zaharidice repetate identice, chiar dacă numărul de unități variază, acestea sunt considerate, în mod normal, ca fiind similare.

Un vaccin polizaharidic conjugat comparat cu un vaccin polizaharidic neconjugat care conține același antigen nu este considerat ca fiind o substanță similară.

3. Medicamentele pentru terapii avansate (ATMP):

3.1. ATMP pe bază de celule: Două medicamente pe bază de celule înrudite nu sunt similare dacă:

- există diferențe între materiile de bază sau compoziția finală a produsului care au o influență semnificativă asupra caracteristicilor biologice și/sau asupra activității biologice pertinente pentru efectul terapeutic dorit și/sau asupra atributelor legate de siguranța medicamentului. Faptul că materiile de bază provin din surse diferite (de exemplu, în cazul ATMP autologe) nu este suficient pentru a susține afirmația că două medicamente nu sunt similare; sau
- există diferențe de tehnologii de fabricație care au o influență semnificativă asupra caracteristicilor biologice și/sau asupra activității biologice pertinente pentru efectul terapeutic dorit și/sau asupra atributelor legate de siguranța medicamentului.

3.2. Medicamentele pentru terapie genică: Două medicamente pentru terapie genică nu sunt considerate ca fiind similare atunci când există diferențe în ceea ce privește secvența terapeutică, vectorul viral, sistemul de transfer, secvențele reglatoare sau tehnologiile de producție care au o influență semnificativă asupra caracteristicilor biologice și/sau asupra activității biologice pertinente pentru efectul terapeutic dorit și/sau asupra atributelor legate de siguranța medicamentului.

Diferențele în ceea ce privește secvența terapeutică care nu au o influență semnificativă asupra efectului terapeutic dorit nu sunt suficiente pentru a susține afirmația că două medicamente pentru terapie genică nu sunt similare.

3.3. Celule modificate genetic. Se aplică considerațiile de la punctele 3.1 și 3.2.

4. Medicamentele radiofarmaceutice:

O aceeași substanță activă radiofarmaceutică sau o astfel de substanță care diferă de substanța originală prin radionuclid, ligand, locul de marcare sau mecanismul de cuplare moleculă-radionuclid care leagă molecula de radionuclid, este considerată ca fiind similară cu substanța în cauză, cu condiția ca aceasta să acționeze prin același mecanism.”

Articolul 2

Intrare în vigoare și aplicare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 29 mai 2018.

Pentru Comisie
Președintele
Jean-Claude JUNKER

REGULAMENTUL (UE) 2018/782 AL COMISIEI**din 29 mai 2018****de stabilire a principiilor metodologice pentru evaluarea riscurilor și pentru recomandările de gestionare a riscurilor menționate în Regulamentul (CE) nr. 470/2009****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009 de stabilire a procedurilor comunitare în vederea stabilirii limitelor de reziduuri ale substanțelor farmacologic active din alimentele de origine animală, de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului și de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾, în special articolul 13 alineatul (2) litera (a),

întrucât:

- (1) Astfel cum prevede Regulamentul (CE) nr. 470/2009, cu excepția cazurilor în care se aplică procedura Codex Alimentarius, orice substanță farmacologic activă destinată utilizării în Uniune în medicamentele de uz veterinar care urmează să fie administrate animalelor de la care se obțin produse alimentare face obiectul unui aviz al Agenției Europene pentru Medicamente („agenția”) cu privire la limitele maxime de reziduuri („LMR”) ale substanțelor farmacologic active utilizate sau destinate a fi utilizate în medicamentele de uz veterinar. Avizul agenției ar trebui să cuprindă o evaluare științifică a riscurilor și recomandări de gestionare a riscurilor.
- (2) Regulamentul (CE) nr. 470/2009 împuternicește Comisia să adopte măsuri de stabilire a principiilor metodologice pentru evaluarea riscurilor și pentru recomandările de gestionare a riscurilor în ceea ce privește stabilirea limitelor maxime de reziduuri pentru substanțele farmacologic active.
- (3) Pentru a asigura securitate juridică, claritate și previzibilitate în ceea ce privește procesul de stabilire a limitelor maxime de reziduuri, este oportun să se prevadă în prezentul regulament criteriile pe baza cărora agenția evaluează cererile.
- (4) Principiile metodologice pentru evaluarea riscurilor și recomandările de gestionare a riscurilor ar trebui să urmărească asigurarea unui nivel înalt de protecție a sănătății umane, garantând în același timp că sănătatea umană, sănătatea animală și bunăstarea animalelor nu sunt afectate în mod negativ de indisponibilitatea medicamentelor de uz veterinar adecvate.
- (5) Luând în considerare cerințele prevăzute la articolul 6 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009, ar trebui stabilite în prezentul regulament normele detaliate privind principiile metodologice pentru partea legată de evaluarea științifică a riscurilor din avizul agenției.
- (6) Luând în considerare cerințele prevăzute la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009, ar trebui stabilite în prezentul regulament normele detaliate privind principiile metodologice pentru partea legată de recomandările de gestionare a riscurilor din avizul agenției. În recomandările de gestionare a riscurilor, agenția trebuie, de asemenea, să ia în considerare disponibilitatea substanțelor alternative și alți factori legitimi, cum ar fi aspectele tehnologice ale producției de furaje și produse alimentare sau fezabilitatea controalelor. Prin urmare, este necesar să se stabilească norme cu privire la această cerință.
- (7) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamentele de uz veterinar,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

*Articolul 1***Obiect**

- (1) Prezentul regulament stabilește principiile metodologice pentru evaluarea științifică a riscurilor și pentru recomandările de gestionare a riscurilor menționate la articolele 6 și 7 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 care trebuie aplicate de către agenție atunci când elaborează avize privind limitele maxime de reziduuri pentru substanțele farmacologic active care pot fi permise în produsele alimentare de origine animală în temeiul regulamentului respectiv.

⁽¹⁾ JO L 152, 16.6.2009, p. 11.

- (2) Principiile metodologice pentru evaluarea științifică a riscurilor sunt stabilite în anexa I.
- (3) Principiile metodologice pentru recomandările de gestionare a riscurilor sunt stabilite în anexa II.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, pe lângă definițiile stabilite în Regulamentul (CE) nr. 470/2009, se aplică următoarele definiții:

- „metaboliți principali” înseamnă metaboliți care constituie $\geq 100 \mu\text{g/kg}$ sau $\geq 10 \%$ din reziduul total dintr-un eșantion colectat de la speciile-țintă de animale în studiul privind metabolismul;
- „reziduu marker” înseamnă un reziduu a cărui concentrație se află într-o relație cunoscută cu concentrația reziduului total dintr-un țesut comestibil;
- „culturi starter pentru produsele lactate” înseamnă culturi preparate de microorganisme utilizate la fabricarea unei varietăți de produse lactate, care includ unt, brânză, iaurt și lapte fermentat.

Articolul 3

Intrarea în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 29 mai 2018.

Pentru Comisie
Președintele
Jean-Claude JUNCKER

ANEXA I

Principii metodologice pentru evaluarea științifică a riscurilor menționată la articolul 6 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009

I. PRINCIPII GENERALE

- I.1. Testele privind siguranța și cele privind reziduurile pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri („LMR”) se desfășoară în conformitate cu dispozițiile legate de buna practică de laborator („BPL”), astfel cum se prevede în Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului (⁽¹⁾).

În cazul în care sunt disponibile date care nu au fost obținute în condiții de BPL, se abordează impactul potențial al acestora.

- I.2. Utilizarea animalelor experimentale în cadrul testelor privind siguranța și reziduurile respectă Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului (⁽²⁾).

- I.3. Documentația prezentată în legătură cu testele privind siguranța și reziduurile desemnează laboratorul în care s-au efectuat lucrările și este semnată și datată. Rezumatele oricăror studii care nu sunt însoțite de date brute nu sunt acceptate ca documentație valabilă.

Conceperea, metodele și desfășurarea studiilor, numele și calificările investigatorului, locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul reies în mod clar din rapoartele de testare. Tehnicile experimentale sunt descrise într-un mod suficient de detaliat pentru a permite reproducerea acestora, iar investigatorul stabilește valabilitatea acestora. Toate abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu, sunt însoțite de o legendă.

- I.4. Dacă este cazul, toate rezultatele observate din studiile prezentate sunt evaluate printr-o metodă statistică adecvată și sunt discutate împreună cu celelalte studii disponibile. Rezultatele tuturor studiilor sunt prezentate într-o formă care facilitează revizuirea lor.

- I.5. Rapoartele de testare includ următoarele informații (după caz):

- (a) identificarea chimică a substanței farmacologic active supuse testării, inclusiv raportul izomerilor și enantiomerii, dacă este cazul;
- (b) puritatea substanței supuse testării;
- (c) formularea medicamentului administrat și metoda de preparare a dozei;
- (d) stabilitatea, inclusiv stabilitatea în vehicul și în hrana pentru animale atunci când este administrată astfel;
- (e) modul de administrare a dozei [doza (exprimată în mg/kg greutate corporală), frecvența dozării și durata tratamentului];
- (f) pentru administrarea substanței supuse testării, alta decât în hrană sau apa potabilă: caracteristicile vehiculului, inclusiv caracteristicile toxicologice;
- (g) specia, rasa și proveniența animalelor supuse testelor, utilizarea animalelor fără patogeni specifici, sexul animalelor cărora li s-a administrat doza, vârsta animalelor la începutul administrării dozei, numărul de animale cărora li s-a administrat doza;
- (h) nivelurile dozelor și căile și frecvența de administrare (dozajul fiind exprimat în mg/kg greutate corporală/zi), perioada de testare, parametri urmăriți, frecvența observării; condițiile de creștere a animalelor, inclusiv condițiile de mediu, consumul de apă și de alimente (în special pentru medicamentele administrate în apa de băut și/sau în furaje);
- (i) intervalul de timp de eșantionare;
- (j) descrierea semnelor de toxicitate, cu includerea intervalului de apariție, a gravității și a duratei semnelor de toxicitate (pentru testele de siguranță), după caz;

(⁽¹⁾) Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 11 februarie 2004 privind armonizarea actelor cu putere de lege și a actelor administrative referitoare la aplicarea principiilor bunei practici de laborator și verificarea aplicării acestora la testele efectuate asupra substanțelor chimice (JO L 50, 20.2.2004, p. 44).

(⁽²⁾) Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 septembrie 2010 privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice (JO L 276, 20.10.2010, p. 33).

- (k) rezultatele observațiilor clinice, ale necropsiei macroscopice, ale histopatologiei și ale tuturor celorlalți parametri investigați (pentru teste de siguranță), după caz;
 - (l) dacă este cazul, o estimare a nivelului la care nu se observă niciun efect (advers) [„NO(A)EL”] sau a nivelului cel mai scăzut la care se observă un efect (advers) [„LO(A)EL”] sau limita inferioară a dozei de referință („BMDL”) (pentru testele de siguranță);
 - (m) greutatea animalelor cărora li s-a administrat doza;
 - (n) producția de lapte și ouă (după caz);
 - (o) activitatea specifică și puritatea radiochimică a substanțelor etichetate (pentru testele privind reziduurile);
 - (p) prelevarea probelor, dimensiunea probelor și depozitarea probelor;
 - (q) metodele analitice: o descriere completă a procedurii, inclusiv pregătirea eșantionului de analiză, a instrumentelor și a datelor derivate din standarde, a Țesuturilor de control, a Țesuturilor fortificate și a Țesuturilor care conțin reziduuri; se furnizează date de validare pentru metoda analitică, inclusiv limita de detecție, limita de cuantificare, liniaritatea în intervalul relevant de concentrații și în jurul acestuia, stabilitatea, acuratețea, precizia și susceptibilitatea la interferențe;
 - (r) datele brute ale tuturor rezultatelor testelor, inclusiv cele ale metodei analitice utilizate pentru determinarea reziduurilor din Țesuturile sau produsele comestibile, metodele de calcul.
- I.6. Substanțele biologice, altele decât cele menționate la articolul 1 alineatul (2) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾:
- (a) fac obiectul unei LMR normale, atunci când substanța biologică este de natură chimică în măsura în care aceasta ar putea fi produsă prin sinteză chimică și prezintă astfel preocupări similare cu substanțele chimice și se poate preconiza că lasă reziduuri în același mod ca substanțele chimice (de exemplu, citokine, hormoni);
 - (b) sunt evaluate de la caz la caz atunci când substanța biologică nu este de natură chimică în măsura în care aceasta este mai complexă decât substanțele farmacologic active sintetizate chimic și, ca atare, poate conține tipuri chimice multiple ale căror reziduuri pot fi în general celule, aminoacizi, lipide, carbohidrați, acizi nucleici și produsele lor de degradare.
- I.7. Pentru substanțele biologice care nu sunt de natură chimică, este necesar un raport care să descrie baza științifică a solicitării privind necesitatea sau lipsa necesității unei evaluări complete a LMR, împreună cu următoarele informații:
- (a) natura substanței biologice (de exemplu, celulă, țesut, organism viu sau mort) și o comparație cu substanțele biologice similare la care se știe că sunt expuși sistematic consumatorii;
 - (b) o descriere a mecanismului de acțiune care stă la baza efectului terapeutic al substanței și, dacă sunt disponibile, informații privind potența sa;
 - (c) evoluția substanței în organismul animalului tratat (și anume, dacă este biodisponibilă, dacă se așteaptă reziduuri în produsele alimentare);
 - (d) orice activitate pe care substanța o poate avea în intestinul uman (dacă reziduurile sunt inactice sau dacă produc efecte locale);
 - (e) disponibilitatea sistemică a reziduurilor după ingerarea reziduurilor de către consumatori, precum și estimarea celui mai grav caz de expunere a consumatorilor.
- Informațiile furnizate mai sus sunt evaluate în conformitate cu orientările publicate de Agenția Europeană pentru Medicamente („agenția”) pentru a stabili dacă este necesară o evaluare a LMR. Substanțele biologice pentru care s-a concluzionat că nu este necesară o evaluare a LMR sunt publicate de agenție într-o listă a acestor substanțe.

⁽¹⁾ Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009 de stabilire a procedurilor comunitare în vederea stabilirii limitelor de reziduuri ale substanțelor farmacologic active din alimentele de origine animală, de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului și de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 152, 16.6.2009, p. 11).

- I.8. Anumite aspecte ale datelor care trebuie prezentate în sprijinul unei cereri privind LMR pentru o substanță destinată utilizării la speciile minore sau pentru utilizări minore pot fi reduse în comparație cu cerințele pentru o substanță care nu se încadrează în această categorie. Evaluarea se efectuează pe baza cerințelor privind datele prevăzute în „Orientările pentru cerințele privind datele legate de siguranță și reziduuri pentru medicamentele farmaceutice de uz veterinar destinate utilizării minore sau speciilor minore (MUMS)/pieței limitate” ⁽¹⁾ publicate de agenție.
- I.9. Principiile generale pentru determinarea LMR pentru substanțele biocide utilizate în zootehnie prevăzute la articolul 10 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 sunt aceleași ca pentru medicamentele de uz veterinar.
- II. DOSARUL PRIVIND SIGURANȚA
- II.1. Pentru evaluarea LMR în cazul substanțelor care nu au fost utilizate anterior la speciile de la care se obțin produse alimentare, este necesar un pachet complet de date privind siguranța, astfel cum este descris în prezenta secțiune.
- II.2. În cazul în care sunt disponibile date relevante și de înaltă calitate din literatura de specialitate, în care sunt descrise toate detaliile studiului, este posibil să se utilizeze datele respective în locul unui raport complet de studiu comandat de solicitant.
- II.3. În cazul în care nu sunt furnizate date pentru endpoint-uri standard, este necesară o justificare temeinică.
- II.4. **Rezumatul detaliat și critic**
- II.4.1. Este necesar un rezumat detaliat și critic al dosarului privind siguranța.
- II.4.2. Rezumatul detaliat și critic:
- (a) include o poziție clară privind caracterul adecvat al datelor prezentate, având în vedere cunoștințele științifice actuale;
 - (b) conține o introducere în care se descrie modelul actual sau propus de utilizare a substanței analizate în zootehnie și un rezumat al oricărei alte experiențe privind utilizarea acesteia;
 - (c) ia în considerare măsura în care substanța în cauză prezintă similarități cu alte substanțe cunoscute, care pot fi relevante pentru evaluare;
 - (d) acoperă toate cerințele standard în materie de date, astfel cum sunt stabilite în Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2017/12 al Comisiei ⁽²⁾, oferă o evaluare critică a studiilor experimentale disponibile și o interpretare a rezultatelor;
 - (e) furnizează o justificare științifică pentru omiterea oricăror studii descrise în această secțiune;
 - (f) analizează necesitatea unor studii suplimentare;
 - (g) oferă o descriere și o explicație a principalelor constatări pentru fiecare studiu. Sunt analizate următoarele aspecte: speciile de animale utilizate, numărul de animale utilizate, calea (căile) de administrare, doza (dozele), durata tratamentului, expunerea rezultată, relația doză-răspuns, natura efectelor adverse (momentul apariției efectelor și durata acestora, dependența acestora de doză și reversibilitatea acestora, precum și orice diferențe legate de specie sau de sex), relațiile cunoscute relevante între structură și activitate și relevanța constatărilor pentru consumatorii umani;
 - (h) oferă o justificare pentru NO(A)EL sau LO(A)EL sau BMDL propuse pentru fiecare studiu;
 - (i) rezumă și discută literatura științifică relevantă, inclusiv rapoartele privind evaluările efectuate de alte organisme științifice [precum Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară („EFSA”), Agenția Europeană pentru Produse Chimice („ECHA”) și Comitetul mixt al Organizației Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură („FAO”)/Organizației Mondiale a Sănătății („OMS”) de experți pentru aditivi alimentari („JECFA”)]. În cazul în care se fac trimiteri detaliate la literatura științifică publicată, toate cerințele prevăzute la punctul I.5 sunt îndeplinite, pe cât posibil;

⁽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⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2017/12 al Comisiei din 6 ianuarie 2017 privind forma și conținutul solicitărilor și cererilor de stabilire a limitelor maxime de reziduuri în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 4, 7.1.2017, p. 1).

- (j) include informații privind calitatea loturilor de substanțe supuse testării utilizate în studiile privind siguranța. Se indică orice asociere între constatări și calitatea substanțelor supuse testării și/sau a medicamentelor. Atunci când este necesar, se elaborează o evaluare critică a impurităților prezente în ingredientul activ și se furnizează informații privind efectele biologice potențiale ale acestora. Se analizează implicațiile tuturor diferențelor de chiralitate, formă chimică și profil al impurităților dintre substanța utilizată în studiile privind siguranța și forma care urmează să se introducă pe piață;
- (k) analizează statutul BPL al studiilor prezentate;
- (l) analizează posibilele deficiențe în proiectarea și desfășurarea studiilor și a documentației acestora, făcând trimitere la orientările publicate de agenție și la alte orientări. Orice abatere de la orientările aplicabile este evidențiată, iar impactul abaterii este analizat și justificat din punct de vedere științific;
- (m) prezintă observații cu privire la utilizarea animalelor experimentale în cadrul studiilor și precizează dacă studiile au fost efectuate în conformitate cu Directiva 2010/63/UE;
- (n) furnizează o justificare pentru selectarea NO(A)EL sau BMDL critice și stabilirea dozei zilnice acceptabile („DZA”), justificând selectarea factorilor de incertitudine. În cazul în care nu se propune nicio valoare pentru DZA sau în cazul în care se selectează o valoare de referință toxicologică alternativă, acest lucru se justifică temeinic.

II.4.3. Anexele la rezumatul detaliat și critic includ:

- (a) lista de referințe – se furnizează o listă cu toate referințele în conformitate cu standardele acceptate la nivel internațional. Referințele în sine sunt incluse în dosar;
- (b) tabele de rapoarte privind studiile – rezumate ale rapoartelor privind studiile sub formă tabelară. În plus, se include în dosar un set complet de rapoarte privind studiile.

II.5. **Identificarea exactă a substanței care face obiectul cererii**

- II.5.1. Datele demonstrează că substanța a fost identificată și caracterizată cu precizie pentru a se asigura faptul că substanța utilizată în studiile privind siguranța reflectă substanța care va fi utilizată pe teren.
- II.5.2. Sunt identificate loturile utilizate în studiile privind siguranța și sunt furnizate specificații adecvate, inclusiv puritatea (concentrațiile de impurități), raportul izomerilor și enantiomerii, solubilitatea și orice alt factor care poate influența activitatea sa.
- II.5.3. Informațiile privind proprietățile chimice și fizico-chimice ale substanței pot permite identificarea și/sau abordarea preocupărilor pe baza proprietăților cunoscute ale substanțelor cu proprietăți chimice și fizico-chimice similare.

II.6. **Farmacologie**

II.6.1. *Farmacodinamie*

- II.6.1.1. Datele din studiile farmacodinamice urmăresc să permită identificarea și caracterizarea modului/mecanismelor de acțiune care stau la baza efectelor terapeutice intenționate, precum și a celor care stau la baza efectelor adverse/efectelor secundare. Studiile respective sunt elaborate de la caz la caz, luând în considerare informațiile disponibile cu privire la posibilele acțiuni farmacologice pentru substanță.
- II.6.1.2. Se acordă o atenție deosebită efectelor farmacodinamice ale substanței care pot apărea la doze mai mici decât cele necesare pentru a produce efecte toxicologice, luând în considerare necesitatea derivării DZA farmacologice.
- II.6.1.3. Studiile relevante pentru stabilirea DZA farmacologice identifică sau caracterizează modul de acțiune, relația doză-răspuns și stabilesc NOEL sau BMDL, dacă este posibil, și vor fi utilizate ca punct de pornire de la care se derivă DZA farmacologică. Atunci când sunt disponibile date adecvate din studii efectuate asupra omului (de exemplu, pentru substanțele cu istoric de utilizare în medicina umană), acestea sunt, în general, cele mai utile în identificarea NOEL sau BMDL farmacologic. Se respectă orientările publicate de agenție cu privire la stabilirea DZA farmacologice ⁽¹⁾.

⁽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. Datele privind efectele farmacodinamice ale unei substanțe:
- (a) permit identificarea/caracterizarea modului/mecanismului de acțiune al substanței;
 - (b) permit caracterizarea relației doză-răspuns pentru endpoint-urile farmacologice relevante;
 - (c) oferă o perspectivă asupra potențialelor efecte toxice ale substanței pe baza cunoașterii efectelor cunoscute ale altor substanțe cu proprietăți farmacodinamice similare;
 - (d) contribuie la înțelegerea mecanismelor care stau la baza efectelor adverse observate în studiile toxicologice;
 - (e) furnizează, în anumite cazuri, informații privind relevanța efectelor observate la animalele de laborator asupra omului.
- II.6.1.5. Dacă nu sunt furnizate date farmacodinamice, absența acestora trebuie să fie justificată din punct de vedere științific, iar impactul absenței lor trebuie analizat.
- II.6.1.6. În cazul în care nu este stabilită o DZA farmacologică, absența acesteia trebuie justificată din punct de vedere științific.
- II.6.2. *Farmacocinetică*
- II.6.2.1. Anchetele farmacocinetice furnizează informații privind absorbția substanței, distribuția și persistența acesteia în țesuturi, metabolizarea și excreția sa. Calea orală este calea principală de administrare în studiile farmacocinetice, întrucât aceasta este calea prin care sunt expuși consumatorii.
- II.6.2.2. Metaboliții produși în speciile de animale de laborator trebuie să fie comparați cu cei observați la speciile-țintă de animale, în conformitate cu recomandările prevăzute în Cooperarea internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a medicamentelor de uz veterinar („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. Datele farmacocinetice obținute în cadrul studiilor pe animale de laborator sunt utilizate pentru a modela evoluția substanței ingerate de oameni.
- II.6.2.4. Datele farmacocinetice privind animalele de laborator sunt utilizate, de asemenea, pentru a stabili dacă metaboliții pe care consumatorii îi vor consuma în produse alimentare de origine animală sunt produși, de asemenea, în organismul animalelor de laborator utilizate pentru testarea siguranței. Acest lucru este necesar pentru a stabili relevanța efectelor toxicologice și a NO(A)EL sau BMDL obținute în studiile toxicologice. În cazul în care animalele de laborator produc aceiași metaboliți ca cei produși de animalele de la care se obțin produse alimentare, se consideră că animalele de laborator au fost autoexpuse la metaboliții pe care i-ar consuma oamenii. În mod obișnuit, aceasta este o dovadă că siguranța metaboliților a fost evaluată în mod adecvat în studiile toxicologice. În cazul în care metaboliții produși de speciile-țintă de animale nu sunt produși în studiile efectuate pe animale de laborator, poate fi necesară efectuarea unor studii de siguranță utilizând metabolitul sau metaboliții principali produși de animalul-țintă.
- II.6.2.5. Datele farmacocinetice pot contribui, de asemenea, la explicarea rezultatelor neobișnuite obținute în studiile de toxicitate, cum ar fi o lipsă aparentă a relației răspuns-doză atunci când medicamentul nu este absorbit corespunzător.
- II.6.3. *Toxicologie*
- II.6.3.1. Principii generale
- II.6.3.1.1. Studiile pe animale se efectuează pe cale orală, întrucât aceasta este calea de expunere pentru consumator.
- II.6.3.1.2. Studiile pe animale se efectuează pe rase stabilite de animale de laborator pentru care sunt disponibile date anterioare. Fiecare substanță se testează pe specia și rasa de animale care este cel mai bun model pentru efectele ei asupra omului.

⁽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. Substanța care trebuie să fie testată este substanța activă. Cu toate acestea, în cazul în care reziduurile din produsele alimentare obținute de la animalele tratate includ cantități semnificative de metaboliți care nu se formează în speciile de animale de laborator, poate fi necesar ca toxicitatea metaboliților să fie evaluată separat.
- II.6.3.1.4. Trebuie urmată *VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Toxicitatea la doză unică, dacă este disponibilă
- II.6.3.2.1. Este posibil ca studiile de toxicitate acută să fi fost efectuate din alte motive decât evaluarea siguranței consumatorilor (de exemplu, pentru evaluarea siguranței utilizatorilor unui produs) sau să fi fost raportate în literatura de specialitate publicată. Rapoartele privind astfel de studii sunt prezentate ca parte a dosarului privind siguranța.
- II.6.3.2.2. Dacă sunt disponibile, se furnizează date privind toxicitatea acută care pot contribui la imaginea globală a profilului toxicologic al substanței și pot evidenția efectele care trebuie avute în vedere în studiile pe termen lung.
- II.6.3.3. Toxicitate la doze repetate
- II.6.3.3.1. *Testarea toxicității orale la doze repetate (90 de zile)*
- II.6.3.3.1.1. Datele privind studiile de toxicitate orală la doze repetate (90 de zile) se furnizează atât pentru o specie de rozătoare, cât și pentru o specie care nu aparține ordinului rozătoarelor, împreună cu motivele care au stat la baza alegerii speciilor, luând în considerare toate cunoștințele disponibile despre metabolismul substanței în organismul animalelor și al omului.
- II.6.3.3.1.2. Datele din studiile de testare a toxicității orale la doze repetate:
- (a) permit evaluarea modificărilor funcționale și morfologice ca urmare a administrării repetate a substanței (substanțelor) supuse testării și a modului în care aceste modificări sunt legate de doză;
 - (b) permit stabilirea unui NO(A)EL, LO(A)EL sau BMDL;
 - (c) contribuie la alegerea nivelurilor de dozare pentru studiile cronice, precum și la alegerea celor mai potrivite specii pentru studiile cronice.
- II.6.3.3.1.3. Orientări privind elaborarea studiilor cu doze repetate (90 de zile) sunt furnizate în *VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* ⁽²⁾ și trebuie respectate. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- II.6.3.3.1.4. Absența unor studii de toxicitate orală la doze repetate (90 de zile) asupra speciilor de rozătoare și/sau speciilor care nu aparțin ordinului rozătoarelor trebuie justificată, de asemenea, din punct de vedere științific, iar impactul absenței lor trebuie analizat.
- II.6.3.3.2. *Testarea toxicității (cronice) la doze repetate*
- II.6.3.3.2.1. Testarea toxicității cronice se efectuează pentru cel puțin o specie. Aceasta trebuie să fie cea mai adecvată specie, aleasă pe baza tuturor datelor științifice disponibile, inclusiv rezultatele studiilor de 90 de zile, specia implicată fiind șobolanul.
- II.6.3.3.2.2. Datele din studiile de testare a toxicității cronice orale permit:
- (a) evaluarea modificărilor funcționale și morfologice ca urmare a administrării repetate a substanței (substanțelor) supuse testării și a modului în care aceste modificări sunt legate de doză;
 - (b) stabilirea unui NO(A)EL, LO(A)EL sau 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. Orientări privind elaborarea studiilor (cronice) cu doze repetate sunt furnizate în *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* ⁽¹⁾ și trebuie respectate. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- II.6.3.3.2.4. În cazul în care nu se furnizează un studiu de toxicitate orală (cronică) la doze repetate, absența acestuia trebuie justificată din punct de vedere științific, iar impactul absenței ei trebuie analizat.
- II.6.3.4. Toleranța la speciile-țintă, dacă este disponibilă
- II.6.3.4.1. Datele privind toleranța la speciile-țintă nu sunt necesare pentru evaluarea siguranței consumatorului. Cu toate acestea, în cazul în care datele relevante au fost generate sau sunt menționate în literatura de specialitate publicată, acestea se prezintă ca parte a dosarului privind siguranța.
- II.6.3.4.2. Dacă sunt disponibile, datele privind toleranța la speciile-țintă pot contribui la imaginea globală a profilului toxicologic al substanței și pot evidenția efectele care trebuie avute în vedere în studiile privind toxicitatea.
- II.6.3.5. Toxicitatea asupra reproducerii, inclusiv toxicitatea asupra dezvoltării
- II.6.3.5.1. *Studiul efectelor asupra reproducerii*
- II.6.3.5.1.1. Testarea toxicității generale asupra reproducerii este efectuată pe cel puțin o specie, specia implicită fiind șobolanul. Se utilizează calea orală de administrare.
- II.6.3.5.1.2. Testele privind efectele asupra reproducerii vizează identificarea și caracterizarea efectelor adverse ale substanței supuse testării asupra performanței reproductive a adulților expuși, precum și asupra dezvoltării normale a descendenților acestora.
- II.6.3.5.1.3. Testele identifică efectele potențiale asupra performanței reproductive a masculilor și a femelelor, cum ar fi funcția gonadică, ciclul estral, comportamentul de împerechere, concepția, parturiția, lactația, înțărarea și creșterea și dezvoltarea descendenților. Aceste studii pot furniza, de asemenea, informații privind efectele adverse asupra dezvoltării, cum ar fi teratogeneza.
- II.6.3.5.1.4. În cazul în care dovezile sugerează apariția efectelor asupra dezvoltării sistemului nervos central, pot fi necesare investigații specifice ale unor astfel de efecte, de exemplu prin evaluarea rezultatelor altor teste (a se vedea secțiunea II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Datele permit stabilirea unui NO(A)EL, LO(A)EL sau BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Orientări privind elaborarea studiilor de testare a toxicității asupra reproducerii sunt furnizate în *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* ⁽²⁾ și trebuie respectate. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- II.6.3.5.1.7. În cazul în care nu se furnizează un studiu de toxicitate asupra reproducerii, absența acestuia trebuie justificată din punct de vedere științific, iar impactul absenței lui trebuie analizat.
- II.6.3.5.2. *Studiu de toxicitate asupra dezvoltării*
- II.6.3.5.2.1. Scopul studiilor de toxicitate asupra dezvoltării este de a detecta orice efect advers asupra femelelor gestante și asupra dezvoltării embrionului și a fătului ca urmare a expunerii, de la implantare până la finalul perioadei de gestație. Efectele pot include toxicitatea crescută la femelele gestante, decesul embrionului/fătului, modificări ale creșterii fătului, precum și anormalități sau anomalii structurale ale fătului.
- II.6.3.5.2.2. Atunci când se observă dovezi clare privind teratogenicitatea la șobolani, nu este necesar un studiu la o a doua specie decât în cazul în care o reexaminare a studiilor principale atestă faptul că doza zilnică acceptabilă (DZA) ar avea la bază studiul privind teratogenicitatea la șobolan. Este necesară testarea pe o a doua specie (în general, iepure) în cazul în care nu se observă teratogenicitate la șobolani sau în cazul în care rezultatele studiului pe șobolani sunt echivoce.

⁽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. Orientări privind abordarea testării toxicității asupra dezvoltării sunt descrise în *VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* ⁽¹⁾. Acestea oferă o abordare secvențială, testarea având loc inițial pe o singură specie (șobolan). Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- II.6.3.5.2.4. Studiile utilizează calea orală de administrare.
- II.6.3.5.2.5. Datele permit stabilirea unui NO(A)EL, LO(A)EL sau BMDL.
- II.6.3.5.2.6. În cazul în care nu se furnizează un studiu de toxicitate asupra dezvoltării, absența acestuia trebuie justificată din punct de vedere științific, iar impactul absenței lui trebuie analizat.
- II.6.3.6. Genotoxicitate
- II.6.3.6.1. În majoritatea cazurilor, substanța care urmează să fie testată este numai compusul părinte. Totuși, în anumite cazuri, poate fi necesar să se testeze suplimentar unul sau mai mulți metaboliți principali în mod separat. Acesta ar fi cazul atunci când un metabolit principal format în speciile-țintă nu este format în speciile de animale de laborator.
- II.6.3.6.2. *VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* ⁽²⁾ identifică o serie standard de teste recomandate pentru abordarea potențialului genotoxic al unei substanțe. Setul standard include teste care urmăresc să stabilească efectele mutagene, clastogene și aneugene. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- II.6.3.6.3. Rezultatele testelor de genotoxicitate se utilizează pentru a evalua dacă o substanță este susceptibilă să provoace modificări genetice care pot fi transmise de la o celulă-mamă la celulele-fiice, fie prin efecte directe, fie prin efecte indirecte, asupra acidului dezoxiribonucleic („ADN”).
- II.6.3.6.4. Expunerea la anumite substanțe genotoxice este cunoscută ca fiind asociată cu carcinogeneza, prin urmare, se consideră că rezultatele inechivoc pozitive la testele de genotoxicitate indică faptul că substanța poate fi cancerigenă. În plus, întrucât se cunoaște faptul că mutațiile celulelor germinative sunt asociate cu boala, se consideră că rezultatele pozitive ale testelor de genotoxicitate indică faptul că substanța poate provoca o boală ereditară (toxicitate asupra reproducerii).
- II.6.3.6.5. Utilizarea deliberată a substanțelor genotoxice care interacționează direct cu ADN-ul nu este acceptată în cazul medicamentelor destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare.
- II.6.3.6.6. Rezultatele testelor de genotoxicitate contribuie la evaluarea nevoii de date privind carcinogenitatea. Alți factori care sunt luați în considerare pentru a stabili necesitatea datelor privind carcinogenitatea sunt existența alertelor structurale relevante și apariția unor constatări preneoplazice în cadrul testelor de toxicitate la doze repetate.
- II.6.3.6.7. O substanță care conduce în mod direct la rezultate inechivoc pozitive în testele de genotoxicitate poate fi acceptată pentru a fi utilizată la animalele de la care se obțin produse alimentare numai dacă se demonstrează că rezultatele privind genotoxicitatea nu sunt relevante pentru consumator. Rezultatele studiilor privind carcinogenitatea care demonstrează absența neoplaziei pot face parte dintr-o astfel de demonstrație. De asemenea, sunt necesare date mecaniciste pentru a demonstra că mecanismul care stă la baza genotoxicității observate nu este relevant pentru consumator.
- II.6.3.6.8. În absența unor date care să demonstreze că genotoxicitatea observată nu este relevantă pentru consumator, rezultatele inechivoc pozitive conduc la concluzia că nu se poate stabili DZA și că substanța nu este adecvată pentru utilizarea la speciile de la care se obțin produse alimentare.
- II.6.3.6.9. Rezultatele inechivoc negative ale unui set standard de teste de genotoxicitate conduc la concluzia că substanța nu este genotoxică.
- II.6.3.6.10. În cazul în care se obțin rezultate echivoce la testele de genotoxicitate, se ia în considerare necesitatea unor teste suplimentare în vederea obținerii unei ponderi globale a dovezilor privind datele disponibile.

⁽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. În general, genotoxicitatea metaboliților principali este considerată a fi abordată în mod adecvat prin studiile efectuate pe substanța-mamă. Cu toate acestea, în cazul în care se formează un metabolit principal la speciile-țintă, însă nu la speciile de animale de laborator, este posibil să nu se poată formula concluzii cu privire la genotoxicitatea reziduurilor fără datele suplimentare generate utilizând metabolitul relevant.
- II.6.3.6.12. În principiu, nu este necesară identificarea metaboliților minori.
- II.6.3.6.13. Metaboliții minori sunt cei prezenți la niveluri sub 100µg/kg sau care reprezintă mai puțin de 10 % din reziduurile totale descrise în 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. Dacă structura unui metabolit minor este cunoscută sau poate fi presupusă și dacă metabolitul interacționează sau se preconizează că va interacționa direct cu ADN-ul, se va analiza riscul potențial pentru consumatori. Trebuie furnizate dovezi care să confirme că nivelul metabolitului este suficient de scăzut pentru a fi considerat virtual sigur – și anume, nivelul este suficient de scăzut pentru a se asigura că riscul crescut de cancer care ar rezulta din expunerea consumatorului la substanță ar fi mai mic de 1 din 10⁶. Aceasta se realizează fie prin utilizarea unor date chimice specifice, fie, în lipsa unor astfel de date, prin utilizarea conceptului de prag de risc toxicologic („TTC”), care oferă o abordare pentru cuantificarea riscului asociat unei anumite expuneri la o substanță. Se respectă orientările publicate de EFSA și OMS cu privire la abordarea privind pragul de risc toxicologic ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. În mod similar, în cazul în care există o preocupare că un metabolit minor prezent în alimentele de origine animală este metabolizat ulterior în organismul consumatorului pentru a forma o substanță care interacționează cu ADN-ul, trebuie furnizate dovezi care să demonstreze că expunerea consumatorului are loc la niveluri suficient de scăzute pentru a fi considerate virtual sigure.
- II.6.3.6.16. Pentru oricare dintre aceste substanțe (potențiali metaboliți minori genotoxici formați în organismul animalului-țintă sau al consumatorului uman), nivelul reziduurilor prezente în alimentele de origine animală are ca rezultat expunerea consumatorului sub nivelul TTC în toate momentele de observare după începerea tratamentului. Întrucât nu se poate exclude posibilitatea expunerii înainte de perioada de așteptare și având în vedere efectul grav care nu se bazează pe prag, nu este suficient să se demonstreze eliminarea substanței până ce atinge niveluri conforme cu TTC până la momentul de observare în care reziduurile scad sub LMR-urile propuse.
- II.6.3.6.17. În cazul în care mai mult de un metabolit minor interacționează cu ADN-ul, în absența unor dovezi contrare, se presupune că toate substanțele care interacționează cu ADN-ul acționează prin același mod de acțiune. În consecință, nivelul total al substanțelor care interacționează cu ADN-ul (adunarea dozelor) se compară cu TTC.
- II.6.3.6.18. Se poate presupune că substanțele și metaboliții care pot provoca cancer prin alte mecanisme decât interacțiunea directă cu ADN-ul au mecanisme de acțiune bazate pe prag. În cazul în care astfel de substanțe urmează să fie utilizate în medicamentele de uz veterinar pentru animalele de la care se obțin produse alimentare, se stabilesc valorile NO(A)EL sau BMDL pentru efectele relevante din studiile justificate în mod corespunzător.
- II.6.3.7. Carcinogenitate
- II.6.3.7.1. Criterii pentru selectarea substanțelor în vederea testării carcinogenității
- II.6.3.7.1.1. VICH GL28: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* ⁽³⁾ furnizează orientări privind factorii care trebuie luați în considerare atunci când se stabilește necesitatea testării carcinogenității și privind efectuarea testării carcinogenității și trebuie respectate. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.

⁽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 residues of veterinary drugs in human food: 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. În cazurile în care testarea carcinogenității este considerată necesară, cerința standard este de a efectua un studiu de doi ani pe șobolani și un studiu de 18 luni pe șoareci, deși, cu o justificare adecvată, pot fi acceptate date care provin de la o singură specie de rozătoare.
- II.6.3.7.1.3. Agenții cancerigeni genotoxici nu sunt acceptați pentru a fi utilizați la animalele de la care se obțin produse alimentare.
- II.6.3.7.1.4. O substanță pentru care se obțin rezultate pozitive la testele de carcinogenitate poate fi acceptată pentru utilizarea la animalele de la care se obțin produse alimentare numai în cazul în care se demonstrează că datele privind carcinogenitatea nu prezintă relevanță pentru consumator (de exemplu, dacă tipul de tumoare observată nu are relevanță pentru om) sau dacă se demonstrează că carcinogenitatea este rezultatul unui mecanism de acțiune dependent de prag. În acest din urmă caz, se stabilește o valoare NO(A)EL sau BMDL pentru carcinogenitate.
- II.6.3.7.1.5. În cazul în care nu se efectuează teste de carcinogenitate, absența unor astfel de date trebuie justificată din punct de vedere științific, iar impactul absenței lor trebuie analizat.
- II.6.4. *Alte cerințe*
- II.6.4.1. Principii generale
- II.6.4.1.1. Necesitatea datelor privind siguranța care vizează alte efecte potențiale se determină de la caz la caz. VICH GL33 abordează necesitatea unor teste suplimentare.
- II.6.4.1.2. Factorii care trebuie luați în considerare atunci când se analizează necesitatea unor astfel de date includ:
- (a) structura substanței și similitudinea acesteia cu substanțele cu efecte toxicologice cunoscute;
 - (b) clasa substanței și proprietățile toxicologice cunoscute ale altor substanțe din aceeași clasă;
 - (c) modul de acțiune al substanței;
 - (d) orice efecte observate în studiile de toxicitate standard care justifică o investigație suplimentară (de exemplu, imunotoxicitate, neurotoxicitate sau disfuncție endocrină);
 - (e) existența literaturii de specialitate publicate care evidențiază constatările relevante, inclusiv literatura de specialitate referitoare la efectele observate la oamenii expuși la substanță.
- II.6.4.2. Studii speciale (de exemplu, imunotoxicitate, neurotoxicitate)
- II.6.4.2.1 *Imunotoxicitate*
- II.6.4.2.1.1. Dacă se observă efecte relevante în studiile cu doze repetate sau în alte studii de toxicitate (de exemplu, modificări ale greutății/histologiei organelor limfoide și modificări ale celularității țesuturilor limfoide, măduvei osoase sau leucocitelor periferice), pot fi necesare teste funcționale suplimentare. Investigatorul justifică natura oricăror teste suplimentare, luând în considerare observațiile formulate în alte studii de toxicitate.
- II.6.4.2.1.2. Pentru anumite clase de substanțe (cum ar fi antibioticele beta-lactamice) despre care se cunoaște faptul că provoacă reacții de hipersensibilitate (alergice) la persoanele sensibile, se furnizează date privind nivelurile de expunere care au fost asociate cu răspunsurile de hipersensibilitate.
- II.6.4.2.1.3. Se furnizează detalii privind toate studiile imunologice efectuate utilizând substanța ca parte a oricărui aspect al evaluării (de exemplu, teste de sensibilizare efectuate pentru siguranța utilizatorilor sau studiile de eficacitate efectuate asupra substanțelor imunomodulatoare). De asemenea, se furnizează toate rapoartele privind efectele adverse observate la om.
- II.6.4.2.1.4. Datele obținute din astfel de studii sunt luate în considerare la determinarea DZA toxicologice sau a limitei alternative.
- II.6.4.2.2. *Neurotoxicitate, neurotoxicitate asupra dezvoltării și neurotoxicitate întârziată*
- II.6.4.2.2.1. Testarea neurotoxicității este necesară atunci când studiile cu doze repetate indică faptul că poate exista o preocupare pertinentă.

- II.6.4.2.2.2. Substanțele pentru care s-a demonstrat în alte teste toxicologice că provoacă modificări histologice, biofizice sau biochimice ale sistemului nervos sau că determină modificări neuro-comportamentale sunt testate, de asemenea, pentru neurotoxicitate. Proprietățile fizico-chimice, informațiile privind relațiile structură-activitate și efectele adverse observate la om pot oferi indicații suplimentare cu privire la necesitatea testelor de neurotoxicitate.
- II.6.4.2.2.3. Testarea neurotoxicității se efectuează pe cale orală și urmează recomandările furnizate în Orientările Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică („OCDE”) pentru testarea substanțelor chimice - Orientarea nr. 424 ⁽¹⁾ privind metodologia care trebuie utilizată în studiile de neurotoxicitate pe rozătoare. Acest studiu poate fi efectuat ca studiu autonom sau poate fi inclus în alte studii de toxicitate cu doze repetate.
- II.6.4.2.2.4. Deși Orientarea OCDE privind testarea nr. 424 nu abordează în mod specific efectele asupra activității acetilcolinesterazei, acest endpoint trebuie inclus în toate studiile de toxicitate cu doze repetate pentru substanțele specifice cunoscute sau suspecte de a avea o astfel de activitate (de exemplu, organofosfați sau carbamați). Testele de inhibare a colinesterazei trebuie să includă cel puțin măsurători la nivelul creierului și eritrocitelor.
- II.6.4.2.2.5. În cazul în care s-a demonstrat că o substanță provoacă neuropatologie sau neurotoxicitate la adulți sau produce alte tipuri de toxicitate care indică implicarea sistemului nervos în stadiul de dezvoltare, testarea neurotoxicității asupra dezvoltării poate fi considerată necesară. Într-un astfel de caz, se vor respecta Orientările OECD privind testarea nr. 426 ⁽²⁾, care oferă recomandări cu privire la metodologia care trebuie utilizată în studiile de neurotoxicitate asupra dezvoltării. Studiul extins pe o singură generație privind toxicitatea asupra reproducerii (Orientările OCDE privind testarea nr. 443 ⁽³⁾) prevede, de asemenea, testarea neurotoxicității asupra dezvoltării.
- II.6.4.2.2.6. Organofosfații se testează pentru neurotoxicitatea întârziată în cadrul unui studiu efectuat pe găini care include măsurarea esterazei caracteristice neuropatiilor („NTE”) în țesutul cerebral. Sunt luate în considerare atât expunerea singulară (Orientarea OCDE privind testarea nr. 418 ⁽⁴⁾), cât și expunerea repetată (Orientarea OCDE privind testarea nr. 419 ⁽⁵⁾). În timp ce studiile cu doză unică efectuate în conformitate cu Orientarea OCDE privind testarea nr. 418 pot permite numai identificarea efectului neurotoxicității întârziate, studiile cu doze repetate (Orientarea OCDE privind testarea nr. 419) pot permite identificarea unei NO(A)EL sau BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Studiile privind neurotoxicitatea trebuie să permită stabilirea valorilor NO(A)EL, LO(A)EL sau BMDL care trebuie luate în considerare atunci când se stabilește DZA toxicologică sau limita alternativă.
- II.6.4.3. Proprietăți microbiologice ale reziduurilor
- II.6.4.3.1. *Posibile efecte asupra florei intestinale umane*
- II.6.4.3.1.1. Pentru substanțele cu activitate antimicrobiană, pot apărea efecte antimicrobiene asupra florei intestinale umane la doze mai mici decât cele observate că provoacă toxicitate în testele de toxicitate. Pentru astfel de substanțe, se stabilește o DZA microbiologică în conformitate cu 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. Datele sunt utilizate pentru a stabili o DZA microbiologică.
- II.6.4.3.1.3. Riscurile care rezultă din reziduuri se disting clar de riscul potențial pentru sănătatea publică asociat cu ingestia de produse alimentare de origine animală care conțin bacterii rezistente selectate sub presiunea unei terapii antimicrobiene.

⁽¹⁾ Testul OCDE nr. 424: *Neurotoxicity Study in Rodents* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

⁽²⁾ Testul OCDE nr. 426: *Developmental Neurotoxicity Study* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

⁽³⁾ Testul OCDE nr. 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⁾ Testul OCDE nr. 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⁾ Testul OCDE nr. 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. Astfel cum se descrie în VICH GL36, următoarele două endpoint-uri care prezintă motive de îngrijorare sunt abordate în legătură cu stabilirea unei DZA microbiologice:
- (a) întreruperea barierei de colonizare - primul endpoint care prezintă motive de îngrijorare analizează dacă ingerarea reziduurilor de substanțe active din punct de vedere antimicrobiologic din alimentele de origine animală prezintă un risc pentru sănătatea umană care rezultă din întreruperea funcției de barieră de colonizare a florei intestinale normale;
 - (b) creșterea populației de bacterii rezistente - al doilea endpoint care prezintă motive de îngrijorare analizează dacă ingerarea de reziduuri de substanțe active din punct de vedere antimicrobiologic prezintă un risc pentru sănătatea umană care rezultă din creșterea populației de bacterii rezistente fie ca urmare a dobândirii rezistenței de către bacteriile anterior sensibile, fie ca urmare a creșterii relative a proporției organismelor mai puțin sensibile.
- II.6.4.3.1.5. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- II.6.4.3.1.6. În cazul în care nu se efectuează teste privind efectele asupra florei intestinale umane, absența unor astfel de date trebuie justificată din punct de vedere științific, iar impactul absenței lor trebuie analizat.
- II.6.4.4. Observații la oameni
- II.6.4.4.1. Se furnizează toate datele disponibile privind efectele asupra sănătății observate la oameni în urma expunerii la substanță. Astfel de date se pot referi la expunerea intenționată a oamenilor (de exemplu, atunci când substanța este utilizată în medicina umană) sau la expunerea neintenționată (de exemplu, rapoarte privind expunerea profesională). Datele se pot concentra pe constatări epidemiologice, farmacologice, toxicologice sau clinice.
- II.6.4.4.2. Datele referitoare la expunerea oamenilor pot furniza informații suplimentare valoroase privind profilul toxicologic general al substanței, precum și informații privind sensibilitatea comparativă a oamenilor și a animalelor, chiar dacă acestea nu pot fi utilizate pentru obținerea DZA. În unele cazuri, astfel de date pot fi utile în susținerea argumentelor referitoare la relevanța (sau lipsa relevanței) anumitor constatări la animalele de laborator.
- II.6.5. *Constatări ale altor organisme științifice ale UE sau internaționale*
- II.6.5.1. În cazul în care au fost efectuate evaluări relevante ale substanței de către alte organisme științifice ale UE sau internaționale, inclusiv EFSA, ECHA, JECFA și reuniunile comune ale FAO/OMS privind reziduurile de pesticide (JMPR), acest lucru trebuie evidențiat, împreună cu concluziile formulate.
- II.6.6. *Determinarea DZA sau a unei limite alternative*
- II.6.6.1. Determinarea DZA
- În general, DZA este obținută din datele farmacologice, toxicologice sau microbiologice, deși, în cazul în care există date adecvate, aceasta poate fi obținută din datele umane.
- II.6.6.1.1. *Stabilirea DZA toxicologice*
- II.6.6.1.1.1. DZA toxicologică se stabilește prin împărțirea valorii NO(A)EL/BMDL toxicologice selectate la un factor de incertitudine, pentru a lua în considerare posibilele variații inter-specie (și anume diferențele de sensibilitate a oamenilor și a animalelor de laborator) și variații intra-specie (și anume, diferențele de sensibilitate în cadrul populației umane). Factorul de incertitudine poate fi ajustat pentru a lua în considerare alte incertitudini, după cum este necesar (a se vedea mai jos).
- II.6.6.1.1.2. Formula utilizată pentru a determina DZA toxicologică este următoarea:
- $$\text{DZA (mg/kg greutate corporală/zi)} = \text{NOAEL sau BMDL (mg/kg greutate corporală/zi)} \text{ împărțită la factorul de incertitudine}$$
- II.6.6.1.1.3. Alegerea NO(A)EL sau BMDL și a factorului de incertitudine trebuie justificate.
- II.6.6.1.1.4. Cu excepția cazului în care se justifică altfel, valoarea DZA toxicologice se obține din cea mai scăzută valoare NO(A)EL sau BMDL observată la cele mai sensibile specii din studiile de toxicologie. În anumite circumstanțe, o justificare a utilizării unui punct de plecare alternativ poate fi posibilă (de exemplu, dacă există date care demonstrează că efectul observat la LO(A)EL pentru cele mai sensibile specii nu este relevant pentru oameni).

- II.6.6.1.1.5. Dacă se utilizează abordarea bazată pe doza de referință („BMD”), BMDL este utilizată ca punct de plecare pentru stabilirea valorii DZA. În majoritatea cazurilor, nu se așteaptă ca alegerea endpoint-ului critic să se modifice atunci când se utilizează metoda bazată pe BMDL față de cea bazată pe NO(A)EL, întrucât se aplică aceleași considerente biologice.
- II.6.6.1.1.6. La selectarea valorilor implicite pentru mărimea răspunsului pentru care se stabilește BMDL [și anume, răspunsul de referință („BMR”)], la alegerea modelelor recomandate pentru relația doză-răspuns, precum și la raportarea rezultatelor analizei privind BMD, se respectă orientările descrise în Avizul științific al EFSA privind utilizarea abordării bazate pe doza de referință în evaluarea riscurilor ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. În ceea ce privește factorii de incertitudine, ipoteza implicită este că ființele umane pot fi de până la 10 ori mai sensibile decât speciile de animale testate și că diferența de sensibilitate în cadrul populației umane variază pe o scară de la 1 la 10. Prin urmare, presupunându-se că sunt disponibile studii adecvate, se aplică, în general, un factor de incertitudine de 100.
- II.6.6.1.1.8. În cazul în care rezultatele studiilor efectuate pe animale indică efecte teratogene la doze care nu cauzează toxicitate maternă, se aplică un factor de incertitudine generală de până la 1 000 la NO(A)EL sau BMDL pentru teratogenitate. Pentru agenții cancerigeni fără prag pentru genotoxicitate, poate fi utilizat un factor de incertitudine de până la 1 000, în funcție de mecanismul implicat.
- II.6.6.1.1.9. Este posibil ca cel mai sensibil endpoint să fie observat la o specie și/sau într-un studiu în care toate grupurile de doze produc efecte semnificative în comparație cu grupul de control. În astfel de cazuri, se recomandă utilizarea abordării bazate pe BMDL pentru a stabili punctul de plecare („POD”) de la care se obține DZA. Alternativ, în cazul în care efectul observat la cea mai mică doză este un răspuns suficient de minor, este posibil să se stabilească o valoare DZA pe baza acestei LO(A)EL. În acest caz, se utilizează un factor de incertitudine suplimentar cu o valoare cuprinsă între 2 și 5 pentru a lua în considerare faptul că punctul de referință al LO(A)EL este o distanță necunoscută peste pragul „real”.
- II.6.6.1.1.10. Alegerea factorilor de incertitudine pentru a fi utilizați în vederea stabilirii DZA nu depinde de faptul că o valoare NO(A)EL sau o valoare BMDL este considerată POD.
- II.6.6.1.1.11. În cazul în care DZA urmează să fie stabilită pe baza datelor umane, nu se aplică niciun factor de incertitudine pentru extrapolarea de la animale la om. Astfel, atunci când se utilizează date umane de bună calitate de la care se obține o valoare pentru DZA, este adecvat să se aplice un factor de incertitudine de numai 10, pentru a se lua în considerare variația răspunsurilor individuale ale ființelor umane.
- II.6.6.1.1.12. Îmbunătățirea abordării standard pentru selectarea factorilor de incertitudine poate fi acceptabilă atunci când se oferă o justificare adecvată. De exemplu, utilizarea factorilor de incertitudine legați de calea (metabolică) poate fi adecvată pentru a îmbunătăți factorul standard de incertitudine utilizat pentru variabilitatea inter-individuală (intra-specie).
- II.6.6.1.1.13. Îmbunătățirea suplimentară a factorilor de incertitudine intra-specie și inter-specii de zece ori poate fi posibilă de la caz la caz, atunci când datele toxicocinetice și toxicodinamice susțin astfel de factori de ajustare.
- II.6.6.1.1.14. Pentru multiplicarea factorilor de incertitudine, utilizarea abordărilor probabilistice poate fi adecvată.
- II.6.6.1.1.15. Utilizarea acestor abordări și a altor abordări pentru îmbunătățirea factorilor de incertitudine standard trebuie justificată pe deplin.
- II.6.6.1.1.16. Având în vedere considerentele anterioare, factorul de incertitudine utilizat are, în general, o valoare cuprinsă între 10 și 1 000. Alte valori pot fi luate în considerare, cu furnizarea unei justificări adecvate.
- II.6.6.1.2. *Stabilirea DZA farmacologice*
- II.6.6.1.2.1. Valorile pentru DZA-urile farmacologice nu sunt stabilite pentru toate substanțele farmacologic active, întrucât endpoint-urile farmacologic relevante pot fi incluse în studiile de toxicologie. În astfel de cazuri, este posibil să nu fie necesare DZA-uri toxicologice și farmacologice separate.

⁽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. Se respectă orientările privind necesitatea unei DZA farmacologice, astfel cum sunt prevăzute în Orientările Comitetului pentru medicamente de uz veterinar („CVMP”) privind abordarea utilizată pentru stabilirea DZA farmacologice⁽¹⁾. În cazul în care nu se determină DZA farmacologică, se furnizează o justificare pentru absența acesteia.

II.6.6.1.2.3. În cazul în care este necesară o DZA farmacologică, abordarea pentru obținerea acesteia este similară celei descrise mai sus la punctul II.6.6.1.1 în legătură cu obținerea DZA toxicologice. Singura diferență este că punctul de plecare utilizat pentru obținerea DZA farmacologice este cel mai scăzut NOEL sau BMDL observat la specia cea mai sensibilă în studiile de farmacologie.

II.6.6.1.3. Obținerea DZA microbiologice

II.6.6.1.3.1. Astfel cum se descrie în secțiunea II.6.4.3, DZA-urile microbiologice se obțin pentru substanțele cu activitate antimicrobiană. Metodologiile pentru stabilirea DZA microbiologice sunt detaliate în VICH GL 36 și trebuie respectate.

II.6.6.1.4. DZA generală

Se obțin valori separate pentru DZA farmacologice, toxicologice și microbiologice, după caz, iar valoarea DZA totală (DZA utilizată în evaluarea riscurilor și în stabilirea LMR-urilor) este, în general, valoarea cea mai scăzută dintre DZA farmacologică, toxicologică și microbiologică.

II.6.6.1.5. Substanțe cu efecte fără valoare-prag

Pentru substanțele care pot produce efecte fără valoare-prag, cum ar fi agenții cancerigeni genotoxici, determinarea unei valori pentru NO(A)EL sau BMDL nu este posibilă din cauza incertitudinii în ceea ce privește stabilirea unui prag pentru aceste efecte. Pentru astfel de substanțe, nu se poate determina o valoare pentru DZA.

II.6.6.2. Alternative pentru DZA

În cazul anumitor substanțe, s-ar putea să nu fie posibilă și nici să nu prezinte importanță determinarea unei valori pentru DZA. În astfel de situații, pot fi utilizate alternative pentru DZA.

II.6.6.2.1. Substanțe pentru care s-au stabilit niveluri recomandate ale aportului alimentar

II.6.6.2.1.1. Pentru cele mai multe minerale și oligoelemente, există un nivel natural de referință în organele corpului uman care rezultă din absorbția lor din alimente și din alte surse de mediu, precum și din procesele homeostatice sau de acumulare specifice elementelor. Este important să se facă o deosebire între oligoelementele esențiale, pentru care există atât un minim necesar de aport alimentar zilnic, cât și un nivel superior de aport alimentar acceptat, și oligoelementele neesențiale care sunt considerate nedorite sau chiar toxice pentru oameni.

II.6.6.2.1.2. Abordarea bazată pe DZA nu este adecvată pentru a fi utilizată în evaluarea elementelor esențiale, întrucât efectele pot apărea la niveluri foarte scăzute de expunere, care reprezintă o deficiență de alimentare. Pentru majoritatea mineralelor și oligoelementelor, s-au stabilit niveluri recomandate ale aportului alimentar de către organismele științifice relevante (de exemplu, UE/EFSA; OMS). Estimările zilnice privind expunerea alimentară pentru elementele esențiale pot fi comparate cu valorile de referință adecvate, cum ar fi doza zilnică recomandată („DZR”), valorile dietetice de referință [„VDR”, anterior: aportul zilnic recomandat („AZR”)] doza zilnică tolerabilă (DZT) sau doza săptămânală tolerabilă („DST”) și doza săptămânală tolerabilă provizorie („DSTP”). Aceste valori pot fi utilizate în evaluarea riscurilor într-un mod asemănător cu DZA. Expunerea combinată care rezultă din reziduurile legate de tratament și expunerea din surse alimentare și naturale nu trebuie să depășească valorile de referință respective.

II.6.6.2.1.3. Această abordare poate fi potrivită pentru minerale, elemente, vitamine și alți constituenți naturali ai alimentelor pentru care s-au stabilit niveluri recomandate relevante ale aportului alimentar.

⁽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. *Substanțe la care consumatorii sunt expuși prin intermediul alimentelor sau al altor surse și pentru care nu au fost stabilite nivelurile recomandate ale aportului alimentar*

II.6.6.2.2.1. Atunci când expunerea consumatorilor la reziduurile substanței active din alimentele de origine animală este neglijabilă sau foarte scăzută în comparație cu nivelul expunerii care are loc deja ca urmare a prezenței materialului în mediu sau care există deja în produse (în special produsele alimentare) este posibil să se susțină că impactul (în ceea ce privește expunerea consumatorilor la reziduuri) utilizării propuse în produsele medicinale de uz veterinar este neglijabil și că nu este necesară stabilirea unei valori DZA. Se furnizează o estimare a celui mai pesimist scenariu privind nivelurile de reziduuri care ar putea apărea ca urmare a utilizării propuse a substanței, împreună cu o estimare a expunerii consumatorilor rezultate. Aceasta este comparată cu nivelul de expunere despre care se cunoaște că va avea loc din alte surse. Această abordare poate fi deosebit de relevantă pentru medicamentele din plante și extractele vegetale, precum și pentru acizii organici naturali (de exemplu, acidul oxalic).

II.6.6.2.2.2. Compoziția chimică a produselor pe bază de plante/legume (inclusiv a extractelor) este, în general, complexă și poate fi destul de diferită față de compoziția reziduurilor care vor rămâne în produsele alimentare obținute de la animalele tratate. Datorită complexității materialului parental, este posibil să nu fie practică sau chiar posibilă identificarea reziduurilor rezultate. Pentru astfel de substanțe, poate fi adecvată o alternativă la abordarea standard bazată pe DZA.

II.6.6.2.2.3. Atunci când se utilizează această abordare, este important să se excludă orice posibilitate de apariție a unor efecte fără valoare-prag, cum ar fi genotoxicitatea.

II.6.6.2.3. *Substanțe farmacologic active endogene*

II.6.6.2.3.1. În cazul în care substanța farmacologic activă este identică cu o moleculă produsă endogen, poate fi posibil să se demonstreze că nivelul expunerii consumatorilor care are loc ca urmare a reziduurilor din produsele alimentare de origine animală este nesemnificativ în comparație cu nivelul expunerii umane la substanța endogenă.

II.6.6.2.3.2. Se poate considera că expunerea umană la astfel de substanțe provine atât din surse exogene (reziduuri legate de tratament plus niveluri naturale în alimentele de origine animală), cât și din surse endogene (fiziologice umane). Evaluarea riscului reziduurilor este complicată de dificultatea de a evalua răspunsul probabil al ingestiei unor niveluri scăzute de substanțe exogene atunci când oamenii sunt expuși în mod constant la niveluri relativ ridicate și fluctuante de substanță produsă endogen și la niveluri alimentare fluctuante. În plus, pentru multe substanțe active (cum ar fi hormoni, corticosteroizi), expunerea exogenă poate conduce la reglarea producției endogene care, la rândul său, poate modifica nivelul hormonilor endogeni și răspunsul global. Acest lucru complică interpretarea studiilor toxicologice convenționale și determinarea valorii pentru DZA. În plus, constatările observate la animalele de laborator pot fi dificil de extrapolat la situația prezentă la om din cauza diferențelor specifice complexe în ceea ce privește mecanismele de reglare biochimice/farmacodinamice.

II.6.6.2.3.3. Expunerea consumatorilor la reziduuri poate fi cel mai bine estimată prin compararea ingerării excesive de reziduuri din alimente cu ingerarea de substanță din alimentele provenite de la animale netratate (cu niveluri de fond naturale). Aceasta poate fi comparată ulterior cu producția zilnică umană endogenă de substanță. Se analizează posibilele diferențe (analogii) specifice speciei.

II.6.6.2.3.4. Această abordare poate fi potrivită pentru hormoni și alte substanțe produse endogen.

II.6.6.2.4. *Substanțe fără biodisponibilitate*

II.6.6.2.4.1. Pentru substanțele care nu sunt absorbite după ingestia orală, expunerea sistemică este neglijabilă (sau chiar inexistentă). Pentru astfel de substanțe, nu este posibil să se stabilească o valoare convențională orală pentru NO(A)EL sau BMDL și nici DZA. Evaluarea riscului pentru aceste tipuri de substanțe se bazează, în mod normal, pe demonstrarea absenței biodisponibilității orale în modele adecvate sau, după caz, pe furnizarea de dovezi privind degradarea și/sau inactivarea în condiții gastrice (care se poate demonstra în modele in vitro). În plus, pentru astfel de substanțe, se abordează posibilele efecte locale asupra sistemului gastrointestinal (inclusiv efectele microbiologice asupra barierei de colonizare).

III. DOSARUL PRIVIND REZIDUURILE

III.1. În general, este necesar un pachet complet de date privind reziduurile. În cazul în care nu sunt furnizate date pentru endpoint-urile standard, este necesară o justificare temeinică.

III.2. **Rezumatul detaliat și critic**

III.2.1. Este necesar un rezumat detaliat și critic al dosarului privind reziduurile pentru toate cererile.

III.2.2. Rezumatul detaliat și critic:

- (a) include o poziție clară privind caracterul adecvat al datelor prezentate, având în vedere cunoștințele științifice actuale;
- (b) conține o introducere în care se descrie modelul actual sau propus de utilizare a substanței analizate în zootehnie și un rezumat al oricărei alte experiențe privind utilizarea acesteia;
- (c) ia în considerare măsura în care substanța în cauză prezintă similarități cu alte substanțe cunoscute, care pot fi relevante pentru evaluare;
- (d) acoperă toate cerințele standard de date, astfel cum sunt stabilite în Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2017/12, oferă o evaluare critică a studiilor experimentale disponibile și o interpretare a rezultatelor;
- (e) furnizează o justificare din punct de vedere științific pentru omiterea oricăror studii standard;
- (f) oferă o descriere și o explicație a principalelor constatări pentru fiecare studiu. Sunt analizate următoarele aspecte: speciile de animale utilizate (specia, rasa, sexul, vârsta, greutatea etc.), condițiile de testare (creșterea, dieta etc.), momentele de observare și numărul de animale pentru fiecare moment de observare, producția de lapte și ouă, după caz, eșantionarea (dimensiunea eșantionului, colectarea și stocarea) și metodele analitice utilizate;
- (g) rezumă și analizează literatura științifică relevantă, inclusiv rapoartele evaluărilor efectuate de alte organisme științifice (cum ar fi EFSA sau JECFA). În cazul în care se fac trimiteri detaliate la literatura științifică publicată, toate cerințele prevăzute la punctul 5 (I.5) din principiile generale sunt îndeplinite, pe cât posibil;
- (h) include informații privind calitatea loturilor de substanțe supuse testării utilizate în studiile privind reziduurile. Se indică orice asociere între constatări și calitatea substanțelor supuse testării și/sau a medicamentelor. Atunci când este necesar, se prezintă o evaluare critică a impurităților prezente în ingredientul activ și se furnizează informații cu privire la influența lor potențială asupra farmacocineticii, metabolismului, cineticii reziduurilor și metodelor analitice pentru determinarea reziduurilor. Se analizează implicațiile tuturor diferențelor de chiralitate, formă chimică și profil al impurităților dintre substanțele utilizate în studiile privind reziduurile și forma care urmează a fi introdusă pe piață;
- (i) analizează statutul BPL al studiilor prezentate;
- (j) analizează posibilele deficiențe în proiectarea și desfășurarea studiilor și a documentației acestora, făcând trimitere la orientările publicate de agenție și la alte orientări. Orice abatere de la orientările aplicabile este evidențiată, iar impactul abaterii este analizat și justificat din punct de vedere științific;
- (k) prezintă observații cu privire la utilizarea animalelor experimentale în cadrul studiilor și precizează dacă studiile au fost efectuate în conformitate cu Directiva 2010/63/UE;
- (l) justifică omiterea anumitor studii și analizează necesitatea unor studii suplimentare;
- (m) include o secțiune cu privire la considerațiile privind gestionarea riscurilor, abordând aspectele descrise în anexa II de mai jos și explicând modul de determinare a LMR-urilor propuse.

III.2.3. Anexele la rezumatul detaliat și critic includ:

- (a) lista de referințe – se furnizează o listă cu toate referințele în conformitate cu standardele acceptate la nivel internațional. Referințele în sine sunt incluse în dosar;
- (b) tabele de rapoarte privind studiile – se furnizează rezumate ale rapoartelor privind studiile sub formă tabelară anexate la rezumatul detaliat și critic. În plus, se include în dosar un set complet de rapoarte privind studiile.

III.3. Metabolismul și cinetica reziduurilor la speciile-țintă

- III.3.1. Datele privind metabolismul și reziduurile sunt necesare pentru a caracteriza reziduurile prezente în produsele alimentare relevante, pentru a demonstra durată de reducere a acestora la un nivel sigur (în general, pe baza DZA) și pentru a permite astfel determinarea LMR-urilor.
- III.3.2. Datele se furnizează sub forma unui studiu privind reducerea reziduurilor totale care furnizează date cantitative privind medicamentul de bază și principalii săi metaboliți în produse alimentare relevante și modificarea nivelurilor acestora în timp. Studiile privind reziduurile totale utilizează în mod obișnuit medicamente marcate radioactiv, deși pot fi furnizate, dacă este cazul, date din studii în care s-au utilizat medicamente care nu sunt marcate radioactiv (de exemplu, dacă se cunoaște faptul că substanța nu este metabolizată). Se furnizează, de asemenea, în mod frecvent un studiu distinct de reducere a reziduurilor marker prin utilizarea unui medicament care nu este marcat radioactiv și monitorizarea reducerii reziduului marker din produsele alimentare relevante în timp. Datele privind reziduurile și reziduurile marker pot fi furnizate printr-un singur studiu cu substanță marcată radioactiv care utilizează, de asemenea, o metodă fără substanță marcată radioactiv validată în mod corespunzător pentru a monitoriza reducerea reziduului marker.
- III.3.3. Materialul de testare conține substanța care prezintă motive de îngrijorare într-o concentrație reprezentativă. Acesta se administrează pe calea de administrare prevăzută pentru produsul propus, la cea mai mare doză prevăzută și pe durata maximă prevăzută a tratamentului sau pe durata de timp necesară pentru obținerea stării de echilibru în țesuturile comestibile. Studiile se efectuează pe animale care sunt reprezentative pentru populațiile-țintă propuse.
- III.3.4. Se respectă orientările furnizate în 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⁾ pentru a monitoriza (cuantifica) reducerea reziduurilor totale și a principalilor metaboliți în timp. Aceste studii se efectuează, în mod normal, utilizând un medicament marcat radioactiv.
- III.3.5. Se respectă orientările furnizate în 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⁾ sunt respectate pentru a demonstra standardele metodei analitice și pentru a obține date de o calitate acceptabilă privind reducerea reziduului marker.
- III.3.6. Se respectă orientările specifice referitoare la studiile privind reziduurile care trebuie efectuate pentru substanțele destinate utilizării la albinele melifere prevăzute în 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⁾.
- III.3.7. Studiul privind reziduurile totale (efectuat în mod normal cu medicamente marcate radioactiv) furnizează informații privind:
- (a) reducerea în timp a reziduurilor din produsele alimentare relevante provenite de la animalele tratate;
 - (b) identitatea componentelor principale ale reziduurilor totale din produsele alimentare relevante;
 - (c) relațiile cantitative dintre componentele principale ale reziduului și reziduurile totale.
- Aceste date se utilizează pentru a stabili reziduul marker și raportul dintre marker și reziduurile totale pentru fiecare produs alimentar relevant.

⁽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. Se identifică un reziduu marker adecvat. Reziduul marker poate fi medicamentul de bază, oricare dintre metaboliții săi sau o combinație a acestora. Reziduul marker are următoarele proprietăți:
- (a) există o relație cunoscută între acesta și concentrația de reziduuri totale în țesutul comestibil/produsul alimentar de interes;
 - (b) este indicat să se utilizeze la testarea prezenței reziduurilor la momentul de observare de interes;
 - (c) există o metodă analitică practică care măsoară reziduul la nivelul LMR.
- III.3.9. Raportul dintre marker și reziduurile totale descrie relația dintre reziduul marker și reziduurile totale din fiecare produs alimentar relevant. Acest raport poate fi varia în diferite produse alimentare și, întrucât poate varia în timp, se stabilește până la momentul de observare corespunzător celui în care se preconizează că reziduurile care prezintă motive de îngrijorare sunt sub valoarea DZA. Raportul dintre marker și reziduurile totale se utilizează în calculul aportului pentru a calcula expunerea potențială a consumatorului la reziduurile totale utilizând datele referitoare la reziduul marker.
- III.3.10. Prin monitorizarea reducerii reziduurilor totale din țesuturile comestibile/produsele alimentare, se stabilește momentul de observare în care reziduurile totale sunt reduse sub valoarea DZA (sau procentul DZA disponibil pentru utilizare). În fiecare țesut/produs alimentar, concentrația reziduului marker selectat la acest moment de observare este considerată ca punct de plecare de la care se va determina LMR.
- III.3.11. Informațiile provenite din studiul privind metabolismul permit, de asemenea, compararea metaboliților produși în speciile-țintă de animale cu cei produși în speciile de animale de laborator, pentru a se asigura că reziduurile majore la care vor fi expuși consumatorii (și anume, metaboliții majori produși în specia-țintă) au fost testate în mod adecvat în studiile privind toxicitatea la animalele de laborator.
- III.3.12. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.

III.4. **Date privind monitorizarea și expunerea, dacă sunt relevante**

- III.4.1. Nu sunt necesare date privind monitorizarea sau expunerea substanței farmacologic active. Cu toate acestea, în cazul în care sunt disponibile, acestea pot furniza informații suplimentare valoroase în anumite cazuri, și anume pentru substanțele care sunt deja prezente în mediu (fie în mod natural, fie ca urmare a utilizării în sectorul veterinar sau în alte sectoare). Astfel de date pot fi utile la determinarea nivelurilor de fond la care consumatorii ar putea fi deja expuși. În cazul în care datele respective sunt disponibile, fie ca rezultate publicate ale organismelor oficiale de monitorizare a reziduurilor, fie ca rezultate ale unor cercetări academice sau de altă natură, acestea trebuie furnizate.

III.5. **Metoda analitică în cazul reziduurilor**

- III.5.1. Se furnizează un raport de validare a metodei analitice utilizate pentru cuantificarea reziduului marker în studiul privind reziduurile. Validarea demonstrează că metoda analitică este în conformitate cu criteriile aplicabile în cazul caracteristicilor de funcționare relevante. Se respectă orientările specifice privind validarea metodelor analitice furnizate în VICH GL49.
- III.5.2. Se furnizează metode analitice cel puțin pentru produsele alimentare și speciile pentru care se solicită LMR.
- III.5.3. Se confirmă disponibilitatea standardelor și se furnizează detaliile de contact pentru a permite schimbul de informații, dacă este necesar, între reprezentanții personalului din cadrul laboratorului de referință la nivel național și la nivelul UE și companie.
- III.5.4. Orice abatere de la cerințele menționate mai sus trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- III.5.5. Metoda analitică este evaluată pentru a se asigura conformitatea cu VICH GL49 și cu punctele suplimentare ridicate mai sus. În plus, agenția consultă laboratorul european de referință pentru controlul reziduurilor pentru tipul de substanță în cauză cu privire la caracterul adecvat al metodelor disponibile și al datelor de validare.

- III.5.6. În urma avizului agenției, se poate efectua un schimb de date de validare cu alte laboratoare de referință la nivel național sau la nivelul UE în scopul de a facilita elaborarea metodelor adecvate de către respectivele autorități.
- III.6. **Posibile efecte asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a produselor alimentare**
- III.6.1. Evaluarea reziduurilor include o evaluare a efectelor potențiale ale reziduurilor active din punct de vedere microbiologic asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea produselor alimentare industriale, în special în ceea ce privește producerea de produse lactate.
- III.6.2. Datele se utilizează pentru stabilirea unei concentrații de reziduuri fără efect asupra culturilor starter. Acestea sunt luate în considerare atunci când se stabilesc LMR-urile pentru a se asigura că reziduurile prezente în produsele alimentare relevante (și anume lapte) nu sunt prezente la niveluri care afectează culturile starter pentru produsele lactate.
- III.6.3. Studiile care urmează să fie efectuate respectă orientările agenției pentru evaluarea efectului substanțelor antimicrobiene asupra culturilor starter pentru produsele lactate ⁽¹⁾.
- III.6.4. Orice abatere de la orientările stabilite trebuie justificată, iar impactul ei trebuie analizat.
- III.6.5. În cazul în care nu se efectuează teste privind microorganismele utilizate pentru prelucrarea industrială a produselor alimentare, absența unor astfel de date trebuie justificată din punct de vedere științific, iar impactul absenței lor trebuie analizat.
- III.7. **Constatări ale altor organisme științifice ale UE sau internaționale**
- III.7.1. În cazul în care au fost efectuate evaluări relevante ale reziduurilor de către alte organisme științifice ale UE sau internaționale, inclusiv EFSA, ECHA, JECFA și JMPR, acest lucru trebuie prezentat, împreună cu concluziile formulate.

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

ANEXA II

Principii metodologice pentru recomandările de gestionare a riscurilor menționate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009**I. STABILIREA DE LMR-URI****I.1. Determinarea LMR-urilor numerice**

I.1.1. În cazul în care se consideră adecvat, în conformitate cu prezentul regulament, să se stabilească valori numerice pentru LMR-uri, LMR-urile se recomandă în mod obișnuit pentru țesuturile comestibile enumerate mai jos:

- (a) pentru mamifere, altele decât porcii: mușchi, grăsime, ficat și rinichi;
- (b) pentru porci și păsări de curte: mușchi, grăsime și piele în proporții naturale, ficat și rinichi;
- (c) pentru pești cu înotătoare: mușchi și piele în proporții naturale;
- (d) în cazul în care substanța este propusă pentru a fi utilizată la o specie producătoare de lapte, ouă sau miere, LMR-urile se recomandă, dacă este posibil, pentru lapte, ouă și/sau, respectiv, miere. În ceea ce privește țesuturile, recomandările privind LMR-urile pentru lapte, ouă și miere se bazează pe date care demonstrează profilul de reducere a reziduurilor în aceste produse. În cazul în care nu sunt disponibile astfel de date, se poate considera necesar să se rezerve o porțiune neutilizată din DZA pentru stabilirea ulterioară a LMR-urilor pentru aceste produse (secțiunea II.5).

I.1.2. Atunci când se stabilesc LMR-urile, se acordă atenție următoarelor aspecte:

- (a) DZA (sau limita alternativă, dacă este cazul) – LMR-urile se recomandă la niveluri care să asigure că expunerea consumatorilor la reziduurile care prezintă motive de îngrijorare rămâne sub valoarea DZA;
- (b) reziduul marker propus;
- (c) raportul dintre reziduul marker și reziduurile totale;
- (d) distribuția reziduurilor în țesuturile comestibile - LMR-urile individuale propuse pentru diferitele țesuturi comestibile reflectă distribuția reziduurilor în aceste țesuturi. În cazurile în care reziduurile dintr-un țesut scad rapid sub limita de cuantificare (cel mai mic conținut măsurat al unui analit peste care se poate determina analitul cu un grad specific de precizie și de acuratețe) a metodei analitice, nu este posibilă stabilirea de LMR-uri care reflectă distribuția reziduurilor în țesuturi. În acest caz, LMR-urile se stabilesc la o valoare egală cu dublul limitei de cuantificare pentru a furniza o LMR care să fie utilizată în supravegherea reziduurilor. Ori de câte ori este posibil, țesutul selectat în scopul monitorizării reziduurilor este un țesut pentru care s-a stabilit o LMR luând în considerare distribuția reziduurilor în țesuturi;
- (e) expunerea generală a consumatorului la reziduuri – se demonstrează că aceasta este inferioară valorii DZA pe baza nivelurilor de reziduuri observate în studiile de reducere și prin utilizarea coșului standard cu alimente (a se vedea mai jos).

I.1.3. În ceea ce privește determinarea LMR-urilor, se presupune că un consumator va consuma zilnic un coș standard cu alimente format din produse de origine animală. Siguranța consumatorilor este asigurată prin păstrarea cantității totale de reziduuri din coșul standard cu alimente sub valoarea DZA.

Coșul standard cu alimente se compune din cantitățile de produse alimentare prezentate în tabelul de mai jos:

Mamifere		Păsări de curte		Pește		Albine	
Mușchi	0,300 kg	Mușchi	0,300 kg	Mușchi și piele în proporții naturale	0,300 kg	Miere	0,020 kg
Grăsime	0,050 kg ⁽¹⁾	Grăsimi și piele în proporții naturale	0,090 kg				

Mamifere		Păsări de curte		Pește		Albine	
Ficat	0,100 kg	Ficat	0,100 kg				
Rinichi	0,050 kg	Rinichi	0,010 kg				
Lapte	1,500 kg	Ouă	0,100 kg				

(¹) Mușchi și piele în proporții naturale în cazul porcilor.

I.1.4. Folosind datele privind reducerea reziduurilor, sarcina reziduurilor totale din coșul standard cu alimente se calculează pe baza nivelurilor de reziduuri observate la fiecare moment de observare de pe curba de reducere a reziduurilor, astfel încât să se stabilească momentul de observare în care sarcina reziduurilor totale scade sub valoarea DZA. În cazul în care este disponibilă DZA completă, aceste niveluri de reziduuri, rotunjite după caz (în general, la cel mai apropiat 50 µg/kg pentru ţesuturi), sunt considerate LMR-uri potențiale. De asemenea, se iau în considerare factorii enumerați în secțiunea II punctele 1-7 și, dacă este cazul (de exemplu, dacă este disponibilă o valoare mai mică decât valoarea DZA completă), se utilizează un moment de observare ulterior de pe curba de reducere a reziduurilor ca punct de la care se determină LMR-urile.

I.1.5. După ce au fost determinate nivelurile LMR-urilor, se calculează doza zilnică maximă teoretică utilizând coșul standard cu alimente și presupunând că în toate produsele alimentare sunt prezente reziduuri la nivelul LMR-urilor propuse. Doza zilnică maximă teoretică se calculează prin însumarea expunerii la reziduurile din toate ţesuturile obținute utilizând următoarea formulă de calcul:

Cantitate pe ţesut comestibil sau produs = (LMR propusă pentru ţesutul sau produsul × (ori) consumul zilnic de ţesut sau produs)/(împărțit la) Raportul dintre marker și reziduul total din ţesut sau produs.

I.2. Clasificarea „Nu este necesară nicio LMR”

I.2.1. Se recomandă clasificarea „Nu este necesară nicio LMR” în cazurile în care este clar că stabilirea unor LMR-uri numerice nu este necesară pentru protecția consumatorului. Pentru a se recomanda o clasificare „Nu este necesară nicio LMR”, expunerea consumatorilor la reziduuri trebuie să rămână întotdeauna la niveluri sigure (sub DZA sau limita alternativă).

I.2.2. Substanțele pot fi considerate ca fiind candidate pentru statutul „Nu este necesară nicio LMR” în cazul în care îndeplinesc unul sau mai multe dintre criteriile enumerate mai jos. Cu toate acestea, se remarcă faptul că îndeplinirea unuia sau mai multora dintre aceste criterii nu este considerată ca implicând în mod automat că se recomandă un statut „Nu este necesară nicio LMR”. Următoarele particularități ale fiecărei substanțe individuale trebuie evaluate în întregime înainte de a se formula o concluzie:

- (a) substanțe de origine endogenă, în special dacă expunerea la reziduuri are numai un impact minor asupra expunerii totale la substanță;
- (b) substanțe nutritive esențiale sau constituenți normali ai alimentației la om și la animale;
- (c) substanțe pentru care nu a fost identificată nicio activitate farmacologică considerată a fi relevantă din punct de vedere biologic;
- (d) substanțe pentru care s-a demonstrat că au o toxicitate scăzută în urma expunerii pe cale orală;
- (e) substanțe care nu sunt absorbite sau sunt puțin absorbite în tractul gastro-intestinal sau în locurile de aplicare locală (de exemplu, piele sau ochi);
- (f) substanțe care sunt detoxificate rapid sau în mod considerabil sau sunt excretate;
- (g) substanțe pentru care s-a demonstrat că nu conduc la reziduuri detectabile în alimentele obținute de la animalele tratate.

I.2.3. În unele cazuri, o recomandare „Nu este necesară nicio LMR” poate include o restricție privind modul de utilizare a substanței (de exemplu, poate fi recomandată o restricție „numai pentru administrare cutanată” în cazurile în care este clar că nu vor rezulta reziduuri care prezintă motive de îngrijorare ca urmare a administrării cutanate, însă posibilitatea apariției reziduurilor nocive nu poate fi exclusă după administrarea substanței pe o altă cale).

II. DISPONIBILITATEA MEDICAMENTELOR ALTERNATIVE ȘI ALȚI FACTORI LEGITIMI

II.1. Disponibilitatea medicamentelor alternative

Necesitatea utilizării unei substanțe pentru a evita suferința inutilă a animalelor-țintă sau pentru a asigura siguranța celor care le tratează poate fi un factor relevant în cazurile în care lipsesc alternative practice de tratament. Aceste considerente pot justifica acceptarea unui pachet de date limitate în conformitate cu recomandările prevăzute în *Orientările pentru cerințele privind datele legate de siguranță și reziduuri pentru medicamentele farmaceutice de uz veterinar destinate utilizării minore sau speciilor minore (MUMS)/pieței limitate* ⁽¹⁾ publicate de agenție. De asemenea, acești factori pot fi luați în considerare în raport cu necesitatea de a stabili LMR-uri la niveluri care să permită dezvoltarea unui produs cu o perioadă de așteptare practică, astfel cum este definită în Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽²⁾.

II.2. Aspecte tehnologice ale producției de furaje și produse alimentare

II.2.1. După caz, se ia în considerare posibilitatea ca reziduurile active din punct de vedere microbiologic să aibă un impact asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a produselor alimentare, în special în ceea ce privește producerea de produse lactate.

II.2.2. Informațiile privind testarea care sunt luate în considerare pentru a aborda acest aspect sunt detaliate în anexa I secțiunea III.6.

II.2.3. LMR-urile recomandate se stabilesc la niveluri care să garanteze că prelucrarea produselor alimentare nu este afectată în mod negativ (de exemplu, culturile starter pentru produsele lactate).

II.3. Fezabilitatea controalelor

II.3.1. Pentru anumite substanțe în cazul cărora nu este posibilă stabilirea unor LMR-uri numerice (de exemplu, substanțe care pot fi prezente în mod natural în produsele de origine animală), fezabilitatea efectuării controlului reziduurilor este luată în considerare de la caz la caz. Aceasta este stabilită pe baza luării în considerare a riscului potențial pentru consumator.

II.3.2. În cazurile în care timpul necesar pentru reducerea reziduurilor la LMR-ul recomandat poate fi mai lung pentru unul sau mai multe tipuri de țesuturi decât pentru altele, se recomandă ca, dacă este disponibilă întreaga carcasă, țesuturile selectate pentru monitorizarea reziduurilor să fie cele pentru care reducerea reziduurilor la nivelul LMR-ului este cea mai lentă deoarece respectarea LMR-ului pentru acest țesut va indica, de asemenea, respectarea LMR-urilor pentru alte țesuturi. Acest lucru este probabil în special în cazurile în care se constată că reziduurile sunt scăzute în unul sau mai multe țesuturi în toate momentele de observare și, prin urmare, valorile LMR recomandate pentru acest (sau aceste) țesut(uri) se bazează pe limita de cuantificare a metodei analitice.

II.4. Condiții de utilizare și de aplicare a substanțelor în medicamentele de uz veterinar, bunele practici în utilizarea medicamentelor de uz veterinar și a produselor biocide, probabilitatea utilizării incorecte sau a utilizării ilegale și alți factori relevanți

II.4.1. În cazul substanțelor propuse pentru utilizare la speciile care produc lapte sau ouă, se acordă atenție posibilității de a recomanda LMR-uri pentru aceste produse. În cazul în care nu pot fi recomandate LMR-uri pentru lapte sau ouă din motive de siguranță, se menționează că utilizarea substanței este limitată la animalele care nu produc lapte sau ouă destinate consumului uman.

II.4.2. Dacă este cazul, se ia în considerare recomandarea unei restricții privind utilizarea substanței. De exemplu, dacă datele furnizate privind reziduurile se referă numai la aplicarea cutanată a substanței și există preocupări cu privire la faptul că nivelurile de reziduuri din alimentele de origine animală ar fi considerabil mai mari dacă substanța ar fi aplicată pe altă cale, se ia în considerare recomandarea ca utilizarea substanței să se limiteze la administrarea cutanată.

II.4.3. Dacă stabilirea de LMR-uri poate crește probabilitatea utilizării incorecte sau ilegale a substanței (de exemplu, în ceea ce privește utilizarea ca stimulator de creștere), acest lucru se menționează în mod clar. În mod similar, dacă stabilirea de LMR-uri poate spori bunele practici și poate limita utilizarea incorectă sau ilegală, acest lucru poate fi menționat, de asemenea.

⁽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⁾ Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare (JO L 311, 28.11.2001, p. 1).

II.4.4. Alți factori pot fi luați în considerare de la caz la caz atunci când există dovezi care să indice un motiv de îngrijorare specific relevant în ceea ce privește utilizarea substanței farmacologic active. Ca principiu general, evaluările privind LMR nu iau în considerare efectele procesării produselor alimentare (în special gătitul) asupra reziduurilor. Cu toate acestea, în cazul în care sunt disponibile date care indică posibilitatea ca procesarea produselor alimentare să crească nivelurile de reziduuri care prezintă motive de îngrijorare, se ia în considerare impactul potențial asupra sănătății consumatorilor.

II.5. Necesitatea unui procentaj neutilizat din DZA

II.5.1. Întrucât nu este posibil să se prevadă, cu certitudine, utilizarea în viitor a unei substanțe la alte specii și în scopul creșterii disponibilității medicamentelor de uz veterinar, ca principiu general se consideră că, în afara cazului în care sunt propuse LMR-uri pentru toate produsele alimentare incluse în coșul standard cu alimente, un procentaj corespunzător din DZA se păstrează neutilizat.

II.5.2. Aplicațiile care vizează LMR se concentrează, în general, pe țesuturi, însă se iau în considerare posibile utilizări viitoare pentru lapte, ouă și miere. În general, un procentaj din DZA este alocat pentru utilizările viitoare, iar LMR-urile care utilizează DZA completă sunt acceptate numai în cazuri excepționale.

II.5.3. Atunci când se analizează necesitatea de a păstra un procentaj neutilizat din DZA, se iau în considerare o serie de factori specifici substanței, care includ:

- (a) informații privind utilitatea probabilă a substanței la alte specii (de exemplu, indicația pentru speciile originare, mecanismul de acțiune, toxicitatea cunoscută a substanței la diferite specii);
- (b) date fizico-chimice și farmacocinetice care pot indica distribuția probabilă a substanței în lapte, ouă sau miere;
- (c) dacă utilizarea prevăzută a substanței necesită LMR-uri care utilizează aproape întreaga DZA și dacă există considerente speciale (cum ar fi preocupările privind disponibilitatea) care ar justifica recomandarea de LMR-uri care ar limita posibilitatea unei dezvoltări viitoare a substanței;
- (d) luarea în considerare a utilizărilor existente ale substanței în alte domenii decât medicina veterinară și expunerea consumatorilor care poate rezulta din aceste utilizări (indicate în secțiunea II.6).

II.6. Expunerea din alte surse (expunerea combinată la substanțe cu dublă utilizare)

II.6.1. Pentru a se asigura că toate sursele de expunere a consumatorului la substanță sunt avute în vedere, se iau în considerare toate utilizările cunoscute ale substanței și se estimează expunerea consumatorilor care rezultă din aceste utilizări. LMR-urile sunt propuse la niveluri care asigură faptul că întreaga cantitate de reziduuri rezultată din toate sursele care pot fi ingerate nu depășește DZA.

II.6.2. În cazul substanțelor utilizate, de asemenea, ca produse de protecție a plantelor, cifra generală orientativă pentru procentajul din DZA care poate fi alocat pentru uzul veterinar este de 45 % din DZA.

II.6.3. În cazul în care autorizația existentă pentru produsele de protecție a plantelor permite acest lucru și sunt disponibile suficiente date privind ingerarea de substanțe în urma utilizării fitosanitare, poate fi posibilă alocarea unui procentaj mai mare pentru uzul veterinar fără a depăși DZA. Pentru a identifica procentajul din DZA care este disponibil, se ia în considerare LMR aprobată pentru produsul de protecție a plantelor.

II.6.4. Întrucât metodologia utilizată pentru stabilirea LMR-urilor pentru țesuturile comestibile în cazul produselor de protecție a plantelor diferă de cea utilizată pentru uzul veterinar, se acordă o atenție deosebită atunci când se combină riscul de expunere estimat utilizând metodologiile diferite.

II.6.5. Pentru substanțele cu dublă utilizare folosite ca biocide în zootehnie, se respectă Orientările CVMP privind caracterizarea riscurilor și evaluarea limitelor maxime de reziduuri (LMR) pentru biocide ⁽¹⁾.

II.6.6. În ceea ce privește aditivii utilizați pentru hrana animalelor, consultarea Registrului Uniunii Europene al aditivilor pentru hrana animalelor indică dacă substanța a fost autorizată pentru a fi utilizată în hrana pentru animale. Atunci când sunt evaluate aceste substanțe, este consultată 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. Reziduuri în zona de injectare

- II.7.1. LMR-ul pentru mușchi se stabilește la un nivel care să permită monitorizarea reziduurilor din mușchiul în care nu s-a efectuat injectarea, întrucât consumatorii ingerează în mod normal mușchi din zona în care nu s-a efectuat injectarea și rareori ingerează mușchi din zona de injectare.
- II.7.2. Pentru substanțele injectabile în cazul cărora reducerea reziduurilor din zona de injectare, în comparație cu LMR-ul pentru mușchi, ar conduce la perioade de așteptare extinse (prohibitive), agenția stabilește, de asemenea, o valoare de referință pentru reziduurile din zona de injectare („ISRRV”). ISRRV se stabilește la un nivel care să asigure că, în perioada de așteptare probabilă, un coș standard cu alimente care include 300 g de mușchi din zona de injectare ar conține reziduuri sub nivelul DZA.
- II.7.3. ISRRV nu se publică în anexa la Regulamentul (UE) nr. 37/2010; valoarea este disponibilă numai în raportul public european de evaluare a LMR („EPMAR”) și se utilizează atunci când se stabilește o perioadă de așteptare pentru medicamentul de uz veterinar.

III. CONSIDERENTE PRIVIND POSIBILA EXTRAPOLARE A LMR-URILOR

- III.1. Se consideră că extrapolarea LMR-urilor este conformă cu cerințele stabilite în Regulamentul (UE) 2017/880 al Comisiei ⁽¹⁾.
- III.2. Datele care pot fi utile în legătură cu considerentele privind extrapolarea sunt prezentate ca parte a dosarului, atunci când sunt disponibile.

⁽¹⁾ Regulamentul (UE) 2017/880 al Comisiei din 23 mai 2017 de stabilire a normelor privind utilizarea unei limite maxime de reziduuri stabilite pentru o substanță farmacologic activă dintr-un anumit produs alimentar, pentru un alt produs alimentar obținut din aceeași specie, precum și a unei limite maxime de reziduuri stabilite pentru o substanță farmacologic activă dintr-una sau mai multe specii, pentru alte specii, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 135, 24.5.2017, p. 1).

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2018/783 AL COMISIEI**din 29 mai 2018****de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de aprobare a substanței active imidacloprid****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 21 octombrie 2009 privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare și de abrogare a Directivelor 79/117/CEE și 91/414/CEE ale Consiliului ⁽¹⁾, în special articolul 21 alineatul (3), articolul 49 alineatul (2) și articolul 78 alineatul (2),

întrucât:

- (1) Substanța activă imidacloprid a fost inclusă în anexa I la Directiva 91/414/CEE a Consiliului ⁽²⁾ prin Directiva 2008/116/CE a Comisiei ⁽³⁾.
- (2) Substanțele active incluse în anexa I la Directiva 91/414/CEE se consideră a fi fost aprobate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009 și sunt enumerate în partea A din anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 al Comisiei ⁽⁴⁾.
- (3) Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 al Comisiei ⁽⁵⁾ a modificat condițiile de aprobare a substanței active imidacloprid și cere solicitantului să furnizeze informații de confirmare în ceea ce privește:
 - (a) riscurile pentru polenizatori, alții decât albinele melifere;
 - (b) riscul pentru albinele melifere care culeg nectar sau polen în culturile succesive;
 - (c) absorbția potențială prin rădăcini în buruienile înflorite;
 - (d) riscul pentru albinele melifere care culeg nectarul produs de insecte;
 - (e) expunerea potențială la gutație și riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și privind riscul pentru larvele de albine cauzat de o astfel de expunere;
 - (f) expunerea potențială la dispersarea prafului în urma semănării și riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și privind riscul pentru larvele de albine cauzat de o astfel de expunere;
 - (g) riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor și riscul pentru larvele de albine melifere cauzat de ingestia de polen și de nectar contaminat.
- (4) În decembrie 2014, solicitantul a prezentat informații suplimentare cu privire la albine (adică albinele melifere, bondarii și albinele solitare) statului membru raportor, Germania, în intervalul de timp prevăzut pentru transmiterea acestora.
- (5) Germania a evaluat informațiile suplimentare transmise de solicitant. La 18 ianuarie 2016, Regatul Unit a prezentat evaluarea sa celorlalte state membre, Comisiei și Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (denumită în continuare „autoritatea”), sub forma unui addendum la proiectul de raport de evaluare.
- (6) Comisia a consultat autoritatea care, la 13 octombrie 2016, și-a prezentat avizul privind evaluarea riscului prezentat de imidacloprid ⁽⁶⁾. În cazul majorității culturilor, autoritatea a identificat existența unui risc acut ridicat pentru albine, reprezentat de produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă imidacloprid. În

⁽¹⁾ JO L 309, 24.11.2009, p. 1.⁽²⁾ Directiva 91/414/CEE a Consiliului din 15 iulie 1991 privind introducerea pe piață a produselor de uz fitosanitar (JO L 230, 19.8.1991, p. 1).⁽³⁾ Directiva 2008/116/CE a Comisiei din 15 decembrie 2008 de modificare a Directivei 91/414/CEE a Consiliului în vederea înscrierii substanțelor active imidacloprid și metazaclor (JO L 337, 16.12.2008, p. 86).⁽⁴⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 al Comisiei din 25 mai 2011 de punere în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește lista substanțelor active aprobate (JO L 153, 11.6.2011, p. 1).⁽⁵⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 al Comisiei din 24 mai 2013 de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de autorizare a substanțelor active clotianidin, tiametoxam și imidacloprid și de interzicere a utilizării și a vânzării semințelor tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin aceste substanțe active (JO L 139, 25.5.2013, p. 12).⁽⁶⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2016. Evaluarea inter pares a riscului utilizării ca pesticid a substanței active imidacloprid, având în vedere datele de confirmare prezentate. *EFSA Journal* 2016;14(11):4607. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4607.

special, în ceea ce privește expunerea prin praf, autoritatea a identificat riscuri ridicate pentru albine, pentru mai multe utilizări pe câmp. Pentru albinele care se hrănesc din cultura tratată, a fost identificat un risc ridicat în ceea ce privește utilizarea pe cartofi și cereale de iarnă. Pentru aproape toate utilizările de teren, un risc ridicat pentru albine a fost, de asemenea, identificat în culturile succesive. În plus, autoritatea a identificat o serie de lacune în ceea ce privește datele existente.

- (7) Astfel cum este prevăzut în considerentul 16 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013, Comisia a inițiat o revizuire a noilor informații științifice la 11 februarie 2015, prin mandatarea EFSA să organizeze o cerere de date deschisă. EFSA a lansat o cerere de date deschisă, care s-a încheiat la 30 septembrie 2015 ⁽¹⁾.
- (8) La 13 noiembrie 2015, Comisia a solicitat EFSA să furnizeze o actualizare a concluziilor privind evaluarea riscului pentru albine în ceea ce privește utilizarea imidaclopridului aplicat ca tratament al semințelor sau granule prin organizarea unei evaluări inter pares și ținând seama de datele colectate în cadrul anumitor cereri deschise de date și de orice alte noi date din studiile, activitățile de cercetare și de monitorizare care sunt relevante pentru utilizările avute în vedere. La 28 februarie 2018, autoritatea și-a prezentat concluzia privind evaluarea inter pares a versiunii actualizate a riscului pentru albine a utilizării ca pesticid a substanței active imidacloprid, având în vedere utilizările ca tratament al semințelor și granule ⁽²⁾. Solicitantului i s-a oferit posibilitatea de a prezenta observații cu privire la această concluzie. Solicitantul și-a prezentat observațiile, care au fost examinate cu atenție.
- (9) Proiectul de raport de evaluare, addendumul la proiectul raportului de evaluare și concluziile autorității au fost reexamine de statele membre și de Comisie în cadrul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale și au fost finalizate la 27 aprilie 2018, sub forma unui addendum revizuit la raportul de reexaminare al Comisiei pentru imidacloprid.
- (10) Comisia a invitat solicitantul să transmită observațiile sale pe marginea addendumului revizuit la raportul de examinare privind substanța imidacloprid. Solicitantul și-a prezentat observațiile, care au fost examinate cu atenție.
- (11) În urma examinării informațiilor prezentate de solicitant în 2014, Comisia a concluzionat că informațiile de confirmare suplimentare solicitate prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 nu au fost furnizate și, după ce a luat în considerare concluzia cu privire la versiunea actualizată a evaluării riscurilor pentru albine, Comisia a concluzionat că riscurile pentru albine nu pot fi excluse fără a impune restricții suplimentare. Ținând seama de necesitatea de a asigura un nivel de siguranță și de protecție în conformitate cu nivelul ridicat de protecție a sănătății urmărit în Uniune, este oportun să se interzică toate utilizările în exterior. Prin urmare, este necesar să se limiteze utilizarea imidaclopridului la sere permanente, iar cultura rezultată să rămână într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață, astfel încât aceasta să nu fie replantată în exterior.
- (12) Prin urmare, anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 ar trebui modificată în consecință.
- (13) Având în vedere riscurile pentru albine prezentate de semințele tratate, introducerea pe piață și utilizarea semințelor tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin imidacloprid ar trebui să facă obiectul aceluiași restricții ca utilizarea substanței imidacloprid. Prin urmare, este oportun să se prevadă ca semințele tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin imidacloprid să nu fie introduse pe piață sau utilizate, cu excepția cazului în care semințele sunt destinate a fi utilizate doar în sere permanente și a cazului în care cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.
- (14) Statelor membre ar trebui să li se acorde timp suficient pentru a modifica sau a retrage autorizațiile produselor de protecție a plantelor care conțin imidacloprid.
- (15) În ceea ce privește produsele de protecție a plantelor care conțin imidacloprid, în cazul în care statele membre acordă o perioadă de grație în temeiul articolului 46 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, respectiva perioadă ar trebui să expire cel târziu la 19 decembrie 2018.
- (16) Interdicția privind introducerea pe piață și utilizarea semințelor tratate ar trebui să se aplice doar cu începere de la 19 decembrie 2018 pentru a permite o perioadă de tranziție suficientă.
- (17) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

⁽¹⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2015. Raport tehnic privind cererea de date deschisă pentru informații științifice noi în ceea ce privește riscul pentru albine al utilizării celor trei substanțe active din pesticide neonicotinoidice clotianidin, imidacloprid și tiametoxam aplicate sub formă de tratament al semințelor și granule în UE. *EFSA supporting publication* [Materiale conexe ale Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (EFSA)] 2015:EN-903. 8 p.

⁽²⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2018. Concluzie privind evaluarea inter pares a versiunii actualizate a riscului pentru albine a utilizării ca pesticid a substanței active imidacloprid, având în vedere utilizările ca tratament al semințelor și granule. *EFSA Journal* 2018;16(2):5178. 113 p.

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Modificarea Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011

Partea A din anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 se modifică în conformitate cu anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

Interzicerea introducerii pe piață și utilizarea semințelor tratate

Semințele tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin imidacloprid nu sunt introduse pe piață sau utilizate, cu excepția cazului în care:

- (a) semințele sunt destinate a fi utilizate doar în sere permanente; și
- (b) cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.

Articolul 3

Măsuri tranzitorii

Dacă este necesar, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, statele membre modifică sau retrag autorizațiile existente pentru produsele de protecție a plantelor care conțin imidacloprid ca substanță activă, cel târziu până la 19 septembrie 2018.

Articolul 4

Perioada de grație

Orice perioadă de grație acordată de statele membre în conformitate cu articolul 46 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 este cât mai scurtă posibilă și expiră cel târziu la 19 decembrie 2018.

Articolul 5

Modificarea Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013

În ceea ce privește semințele care au fost tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin imidacloprid, articolul 2 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 se elimină.

Articolul 6

Intrare în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Cu toate acestea, articolul 2 și articolul 5 se aplică de la 19 decembrie 2018.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 29 mai 2018.

Pentru Comisie

Președintele

Jean-Claude JUNCKER

ANEXĂ

Coloana „Dispoziții specifice” rândul 216, imidacloprid, din partea A a anexei la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 se înlocuiește cu următorul text:

„PARTEA A

Pot fi autorizate numai utilizările ca insecticid în sere permanente sau pentru tratarea semințelor destinate utilizării exclusiv în sere permanente. Cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.

PARTEA B

În vederea punerii în aplicare a principiilor uniforme prevăzute la articolul 29 alineatul (6) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, se va ține seama de concluziile raportului de reexaminare privind imidaclopridul, în special de appendicele I și II, în versiunea definitivă elaborată de Comitetul permanent pentru lanțul alimentar și sănătatea animală la 26 septembrie 2008, precum și de concluziile addendumului revizuit la raportul de reexaminare privind imidaclopridul, în versiunea definitivă elaborată de Comitetul permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale la 27 aprilie 2018.

În cursul evaluării generale, statele membre trebuie să acorde o atenție deosebită următoarelor aspecte:

- riscurilor pentru albine și bondari eliberați pentru polenizare în sere permanente;
- impactului asupra organismelor acvatice;
- expunerea albinelor prin consumul de apă contaminată din serele permanente.

Statele membre se asigură că învelirea semințelor se efectuează doar în unitățile profesionale de tratare a semințelor. Unitățile respective trebuie să aplice cele mai bune tehnici disponibile, pentru a se asigura că emisia de praf în timpul aplicării asupra semințelor, depozitării și transportului poate fi redusă la minimum.

Condițiile de utilizare includ, dacă este cazul, măsuri de atenuare a riscurilor.”

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2018/784 AL COMISIEI**din 29 mai 2018****de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de aprobare a substanței active clotianidină****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 21 octombrie 2009 privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare și de abrogare a Directivelor 79/117/CEE și 91/414/CEE ale Consiliului ⁽¹⁾, în special articolul 21 alineatul (3), articolul 49 alineatul (2) și articolul 78 alineatul (2),

întrucât:

- (1) Substanța activă clotianidină a fost inclusă în anexa I la Directiva 91/414/CEE a Consiliului ⁽²⁾ prin Directiva 2006/41/CE a Comisiei ⁽³⁾.
- (2) Substanțele active incluse în anexa I la Directiva 91/414/CEE se consideră a fi fost aprobate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009 și sunt enumerate în partea A din anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 al Comisiei ⁽⁴⁾.
- (3) Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 al Comisiei ⁽⁵⁾ a modificat condițiile de aprobare a substanței active clotianidină și cere solicitanților să furnizeze informații de confirmare în ceea ce privește:
 - (a) riscurile pentru polenizatori, alții decât albinele melifere;
 - (b) riscul pentru albinele melifere care culeg nectar sau polen în culturile succesive;
 - (c) absorbția potențială prin rădăcini în buruienile înflorite;
 - (d) riscul pentru albinele melifere care culeg nectarul produs de insecte;
 - (e) expunerea potențială la gutație și riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și privind riscul pentru larvele de albine cauzat de o astfel de expunere;
 - (f) expunerea potențială la dispersarea prafului în urma semănării și riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și privind riscul pentru larvele de albine cauzat de o astfel de expunere;
 - (g) riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor și riscul pentru larvele de albine melifere cauzat de ingestia de polen și de nectar contaminat.
- (4) În decembrie 2014, solicitanții au prezentat informații suplimentare cu privire la albine (adică albinele melifere, bondarii și albinele solitare) statului membru raportor, Belgia, în intervalul de timp prevăzut pentru transmiterea acestora. În martie 2015 și iunie 2015, aceștia au furnizat dosare actualizate.
- (5) Belgia a evaluat informațiile suplimentare transmise de solicitanți. La 31 august 2015, Regatul Unit a prezentat evaluarea sa celorlalte state membre, Comisiei și Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (denumită în continuare „autoritatea”), sub forma unui addendum la proiectul de raport de evaluare.

⁽¹⁾ JO L 309, 24.11.2009, p. 1.

⁽²⁾ Directiva 91/414/CEE a Consiliului din 15 iulie 1991 privind introducerea pe piață a produselor de uz fitosanitar (JO L 230, 19.8.1991, p. 1).

⁽³⁾ Directiva 2006/41/CE a Comisiei din 7 iulie 2006 de modificare a Directivei 91/414/CEE a Consiliului în vederea înscrierii substanțelor active clotianidină și petoxamid (JO L 187, 8.7.2006, p. 24).

⁽⁴⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 al Comisiei din 25 mai 2011 de punere în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește lista substanțelor active aprobate (JO L 153, 11.6.2011, p. 1).

⁽⁵⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 al Comisiei din 24 mai 2013 de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de autorizare a substanțelor active clotianidină, tiametoxam și imidacloprid și de interzicere a utilizării și a vânzării semințelor tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin aceste substanțe active (JO L 139, 25.5.2013, p. 12).

- (6) Comisia a consultat autoritatea care, la 13 octombrie 2016, și-a prezentat avizul privind evaluarea riscului prezentat de clotianidin ⁽¹⁾. În cazul majorității culturilor, autoritatea a identificat existența unui risc acut ridicat pentru albine, reprezentat de produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă clotianidin. În special în ceea ce privește expunerea prin praf, autoritatea a identificat riscuri acute ridicate pentru albine în ceea ce privește cerealele de iarnă, iar riscurile cronice ridicate pentru albine nu pot fi excluse în cazul sfeclei de zahăr. Pentru consumul de reziduuri în polenul și nectarul contaminate, au fost identificate riscuri acute și cronice ridicate, sau un risc ridicat nu poate fi exclus pentru majoritatea utilizărilor pe câmp. Riscuri cronice și acute pentru albine au fost identificate în cazul culturilor următoare pentru toate utilizările pe câmp. Pentru pepiniere, solicitanții nu au furnizat date, prin urmare, riscurile pentru albine nu pot fi excluse. În plus, autoritatea a identificat o serie de lacune în ceea ce privește datele existente.
- (7) Astfel cum este prevăzut în considerentul 16 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013, Comisia a inițiat o revizuire a noilor informații științifice la 11 februarie 2015, prin mandatarea EFSA să organizeze o cerere de date deschisă. EFSA a lansat o cerere de date deschisă, care s-a încheiat la 30 septembrie 2015 ⁽²⁾.
- (8) La 13 noiembrie 2015, Comisia a solicitat EFSA să furnizeze o actualizare a concluziilor privind evaluarea riscului pentru albine în ceea ce privește utilizarea clotianidinului aplicat ca tratament al semințelor sau granule prin organizarea unei evaluări *inter pares* și ținând seama de datele colectate în cadrul anumitor cereri deschise de date și de orice alte noi date din studiile, activitățile de cercetare și de monitorizare care sunt relevante pentru utilizările avute în vedere. La 28 februarie 2018, autoritatea și-a prezentat concluzia privind evaluarea *inter pares* a versiunii actualizate a riscului pentru albine a utilizării ca pesticid a substanței active clotianidin, având în vedere utilizările ca tratament al semințelor și granule ⁽³⁾. Solicitanților li s-a oferit posibilitatea de a prezenta observații cu privire la această concluzie. Solicitanții și-au prezentat observațiile, care au fost examinate cu atenție.
- (9) Proiectul de raport de evaluare, addendumul la proiectul raportului de evaluare și concluziile autorității au fost reexamine de statele membre și de Comisie în cadrul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale și au fost finalizate la 27 aprilie 2018, sub forma unui addendum revizuit la raportul de reexaminare al Comisiei pentru clotianidin.
- (10) Comisia a invitat solicitanții să transmită observațiile lor pe marginea addendumului revizuit la raportul de examinare privind substanța clotianidin. Solicitanții și-au prezentat observațiile, care au fost examinate cu atenție.
- (11) În urma examinării informațiilor prezentate de solicitanți în 2014 și 2015, Comisia a concluzionat că informațiile de confirmare suplimentare solicitate prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 nu au fost furnizate și, după ce a luat în considerare concluzia cu privire la versiunea actualizată a evaluării riscurilor pentru albine, Comisia a concluzionat că riscurile pentru albine nu pot fi excluse fără a impune restricții suplimentare. Ținând seama de necesitatea de a asigura un nivel de siguranță și de protecție în conformitate cu nivelul ridicat de protecție a sănătății urmărit în Uniune, este oportun să se interzică toate utilizările în exterior. Prin urmare, este necesar să se limiteze utilizarea clotianidinului la sere permanente, iar cultura rezultată să rămână într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață, astfel încât aceasta să nu fie replantată în exterior.
- (12) Prin urmare, anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 ar trebui modificată în consecință.
- (13) Având în vedere riscurile pentru albine prezentate de semințele tratate, introducerea pe piață și utilizarea semințelor tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin clotianidin ar trebui să facă obiectul aceluiași restricții ca utilizarea substanței clotianidin. Prin urmare, este oportun să se prevadă ca semințele tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin clotianidin să nu fie introduse pe piață sau utilizate, cu excepția cazului în care semințele sunt destinate a fi utilizate doar în sere permanente și a cazului în care cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.

⁽¹⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2016. Concluzia evaluării *inter pares* a riscului utilizării ca pesticid a substanței active clotianidin, având în vedere datele de confirmare prezentate. *EFSA Journal* 2016;14(11):4606, 34 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4606.

⁽²⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2015. Raport tehnic privind cererea de date deschisă pentru informații științifice noi în ceea ce privește riscul pentru albine al utilizării celor trei substanțe active din pesticide neonicotinoide clotianidin, imidacloprid și tiametoxam aplicate sub formă de tratament al semințelor și granule în UE. *EFSA supporting publication* [Materiale conexe ale Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (EFSA)] 2015:EN-903. 8 pp.

⁽³⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2018. Concluzie privind evaluarea *inter pares* a versiunii actualizate a riscului pentru albine a utilizării ca pesticid a substanței active clotianidin, având în vedere utilizările ca tratament al semințelor și granule. *EFSA Journal* 2018;16(2):5177. 86 pp.

- (14) Statelor membre ar trebui să li se acorde timp suficient pentru a modifica sau a retrage autorizațiile produselor de protecție a plantelor care conțin clotianidin.
- (15) În ceea ce privește produsele de protecție a plantelor care conțin clotianidin, în cazul în care statele membre acordă o perioadă de grație în temeiul articolului 46 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, respectiva perioadă ar trebui să expire cel târziu la 19 decembrie 2018.
- (16) Interdicția privind introducerea pe piață și utilizarea semințelor tratate ar trebui să se aplice doar cu începere de la 19 decembrie 2018, pentru a permite o perioadă de tranziție suficientă.
- (17) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Modificarea Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011

Partea A din anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 se modifică în conformitate cu anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

Interzicerea introducerii pe piață și utilizarea semințelor tratate

Semințele tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin clotianidin nu sunt introduse pe piață sau utilizate, cu excepția cazului în care:

- (a) semințele sunt destinate a fi utilizate doar în sere permanente și
- (b) cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.

Articolul 3

Măsuri tranzitorii

Dacă este necesar, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, statele membre modifică sau retrag autorizațiile existente pentru produsele de protecție a plantelor care conțin clotianidin ca substanță activă, cel târziu până la 19 septembrie 2018.

Articolul 4

Perioada de grație

Orice perioadă de grație acordată de statele membre în conformitate cu articolul 46 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 este cât mai scurtă posibilă și expiră cel târziu la 19 decembrie 2018.

Articolul 5

Modificarea Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013

În ceea ce privește semințele care au fost tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin clotianidin, articolul 2 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 se elimină.

Articolul 6

Intrare în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Cu toate acestea, articolul 2 și articolul 5 se aplică de la 19 decembrie 2018.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 29 mai 2018.

Pentru Comisie
Președintele
Jean-Claude JUNKER

ANEXĂ

Textul din coloana „Dispoziții specifice”, rândul 121, clotianidin, din partea A a anexei la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 se înlocuiește cu următorul text:

„PARTEA A

Pot fi autorizate numai utilizările ca insecticid în sere permanente sau pentru tratarea semințelor destinate utilizării exclusiv în sere permanente. Cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.

PARTEA B

În vederea punerii în aplicare a principiilor uniforme prevăzute la articolul 29 alineatul (6) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, se va ține seama de concluziile raportului de reexaminare privind clotianidinul, în special de appendicele I și II, în versiunea definitivă elaborată de Comitetul permanent pentru lanțul alimentar și sănătatea animală la 27 ianuarie 2006, precum și de concluziile addendumului revizuit la raportul de reexaminare privind clotianidinul, în versiunea definitivă elaborată de Comitetul permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale la 27 aprilie 2018.

În cursul evaluării generale, statele membre trebuie să acorde o atenție deosebită următoarelor aspecte:

- riscurile pentru apele subterane;
- riscurile pentru albine și bondari eliberați pentru polenizare în sere permanente;
- expunerea albinelor prin consumul de apă contaminată din serele permanente.

Statele membre se asigură că învelirea semințelor se efectuează doar în unitățile profesionale de tratare a semințelor. Unitățile respective trebuie să aplice cele mai bune tehnici disponibile, pentru a se asigura că emisia de praf în timpul aplicării asupra semințelor, depozitării și transportului poate fi redusă la minimum.

Condițiile de utilizare includ, dacă este cazul, măsuri de atenuare a riscurilor.”

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2018/785 AL COMISIEI**din 29 mai 2018****de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de aprobare a substanței active tiametoxam****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 21 octombrie 2009 privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare și de abrogare a Directivelor 79/117/CEE și 91/414/CEE ale Consiliului ⁽¹⁾, în special articolul 21 alineatul (3), articolul 49 alineatul (2) și articolul 78 alineatul (2),

întrucât:

- (1) Substanța activă tiametoxam a fost inclusă în anexa I la Directiva 91/414/CEE a Consiliului ⁽²⁾ prin Directiva 2007/6/CE a Comisiei ⁽³⁾.
- (2) Substanțele active incluse în anexa I la Directiva 91/414/CEE se consideră a fi fost aprobate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009 și sunt enumerate în partea A din anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 al Comisiei ⁽⁴⁾.
- (3) Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 al Comisiei ⁽⁵⁾ a modificat condițiile de aprobare a substanței active tiametoxam și cere solicitantului să furnizeze informații de confirmare în ceea ce privește:
 - (a) riscurile pentru polenizatori, alții decât albinele melifere;
 - (b) riscul pentru albinele melifere care culeg nectar sau polen în culturile succesive;
 - (c) absorbția potențială prin rădăcini în buruienile înflorite;
 - (d) riscul pentru albinele melifere care culeg nectarul produs de insecte;
 - (e) expunerea potențială la gutație și riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și privind riscul pentru larvele de albine cauzat de o astfel de expunere;
 - (f) expunerea potențială la dispersarea prafului în urma semănării și riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și privind riscul pentru larvele de albine cauzat de o astfel de expunere;
 - (g) riscul acut și pe termen lung pentru supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor și riscul pentru larvele de albine melifere cauzat de ingestia de polen și de nectar contaminat.
- (4) Solicitantul a prezentat informații suplimentare cu privire la albine (adică albinele melifere, bondarii și albinele solitare) statului membru raportor, Spania.
- (5) Spania a evaluat informațiile suplimentare transmise de solicitant. La 12 noiembrie 2015, Regatul Unit a prezentat evaluarea sa celorlalte state membre, Comisiei și Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (denumită în continuare „autoritatea”), sub forma unui addendum la proiectul de raport de evaluare.

⁽¹⁾ JO L 309, 24.11.2009, p. 1.

⁽²⁾ Directiva 91/414/CEE a Consiliului din 15 iulie 1991 privind introducerea pe piață a produselor de uz fitosanitar (JO L 230, 19.8.1991, p. 1).

⁽³⁾ Directiva 2007/6/CE a Comisiei din 14 februarie 2007 de modificare a Directivei 91/414/CEE a Consiliului cu privire la includerea substanțelor active metrafenon, *Bacillus subtilis*, spinosad și thiametoxam (JO L 43, 15.2.2007, p. 13).

⁽⁴⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 al Comisiei din 25 mai 2011 de punere în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește lista substanțelor active aprobate (JO L 153, 11.6.2011, p. 1).

⁽⁵⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 al Comisiei din 24 mai 2013 de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 în ceea ce privește condițiile de autorizare a substanțelor active clotianidin, tiametoxam și imidacloprid și de interzicere a utilizării și a vânzării semințelor tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin aceste substanțe active (JO L 139, 25.5.2013, p. 12).

- (6) Statele membre, solicitantul și autoritatea au fost consultate și invitate să prezinte observații cu privire la evaluarea efectuată de statul membru raportor. La 20 aprilie 2016, autoritatea a publicat rapoartele tehnice care rezumă rezultatele consultării pentru tiametoxam ⁽¹⁾.
- (7) Astfel cum este prevăzut în considerentul 16 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013, Comisia a inițiat o revizuire a noilor informații științifice la 11 februarie 2015, prin mandatarea EFSA să organizeze o cerere de date deschisă. EFSA a lansat o cerere de date deschisă, care s-a încheiat la 30 septembrie 2015 ⁽²⁾.
- (8) La 13 noiembrie 2015, Comisia a solicitat EFSA să furnizeze o actualizare a concluziilor privind evaluarea riscului pentru albine în ceea ce privește utilizarea tiametoxamului aplicat ca tratament al semințelor sau granule prin organizarea unei evaluări inter pares și ținând seama de datele colectate în cadrul anumitor cereri deschise de date și de orice alte noi date din studiile, activitățile de cercetare și de monitorizare care sunt relevante pentru utilizările avute în vedere. La 28 februarie 2018, autoritatea și-a prezentat concluzia privind evaluarea inter pares a versiunii actualizate a riscului pentru albine a utilizării ca pesticid a substanței active tiametoxam, având în vedere utilizările ca tratament al semințelor și granule ⁽³⁾. Solicitantului i s-a oferit posibilitatea de a prezenta observații cu privire la această concluzie. Solicitantul și-a prezentat observațiile, care au fost examinate cu atenție.
- (9) Proiectul de raport de evaluare, addendumul la proiectul raportului de evaluare și concluzia autorității au fost reexamine de statele membre și de Comisie în cadrul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale și au fost finalizate la 27 aprilie 2018, sub forma unui addendum revizuit la raportul de reexaminare al Comisiei pentru tiametoxam.
- (10) Comisia a invitat solicitantul să transmită observațiile sale pe marginea addendumului revizuit la raportul de examinare privind substanța tiametoxam. Solicitantul și-a prezentat observațiile, care au fost examinate cu atenție.
- (11) În urma examinării informațiilor prezentate de solicitant, Comisia a concluzionat că informațiile de confirmare suplimentare solicitate prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 nu au fost furnizate și, după ce a luat în considerare concluzia cu privire la versiunea actualizată a evaluării riscurilor pentru albine, Comisia a concluzionat că riscurile pentru albine nu pot fi excluse fără a impune restricții suplimentare. Ținând seama de necesitatea de a asigura un nivel de siguranță și de protecție în conformitate cu nivelul ridicat de protecție a sănătății urmărit în Uniune, este oportun să se interzică toate utilizările în exterior. Prin urmare, este necesar să se limiteze utilizarea tiametoxamului la sere permanente, iar cultura rezultată să rămână într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață, astfel încât aceasta să nu fie replantată în exterior.
- (12) Prin urmare, anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 ar trebui modificată în consecință.
- (13) Având în vedere riscurile pentru albine prezentate de semințele tratate, introducerea pe piață și utilizarea semințelor tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin tiametoxam ar trebui să facă obiectul aceluiași restricții ca utilizarea substanței tiametoxam. Prin urmare, este oportun să se prevadă ca semințele tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin tiametoxam să nu fie introduse pe piață sau utilizate, cu excepția cazului în care semințele sunt destinate a fi utilizate doar în sere permanente și a cazului în care cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.
- (14) Statelor membre ar trebui să li se acorde timp suficient pentru a modifica sau a retrage autorizațiile produselor de protecție a plantelor care conțin tiametoxam.
- (15) În ceea ce privește produsele de protecție a plantelor care conțin tiametoxam, în cazul în care statele membre acordă o perioadă de grație în temeiul articolului 46 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, respectiva perioadă ar trebui să expire cel târziu la 19 decembrie 2018.

⁽¹⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2016. *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* (Raport tehnic privind rezultatul consultării cu statele membre, solicitantul și EFSA cu privire la evaluarea riscului utilizării ca pesticid ce reiese din datele de confirmare pentru tiametoxam). EFSA supporting publication [Materiale conexe ale Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (EFSA)] 2016:EN-1020. 27 p.

⁽²⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2015. Raport tehnic privind cererea de date deschisă pentru informații științifice noi în ceea ce privește riscul pentru albine al utilizării celor trei substanțe active din pesticide neonicotinoide clotianidină, imidacloprid și tiametoxam aplicate sub formă de tratament al semințelor și granule în UE. EFSA supporting publication [Materiale conexe ale Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (EFSA)] 2015:EN-903. 8 p.

⁽³⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2018. Concluzie privind evaluarea inter pares a versiunii actualizate a riscului pentru albine a utilizării ca pesticid a substanței active tiametoxam, având în vedere utilizările ca tratament al semințelor și granule. EFSA Journal 2018;16(2):5179, 59 p.

- (16) Interdicția privind introducerea pe piață și utilizarea semințelor tratate ar trebui să se aplice doar cu începere de la 19 decembrie 2018, pentru a permite o perioadă de tranziție suficientă.
- (17) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Modificarea Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011

Partea A din anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 se modifică în conformitate cu anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

Interzicerea introducerii pe piață și utilizarea semințelor tratate

Semințele tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin tiametoxam nu sunt introduse pe piață sau utilizate, cu excepția cazului în care:

- (a) semințele sunt destinate a fi utilizate doar în sere permanente; și
- (b) cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.

Articolul 3

Măsuri tranzitorii

Dacă este necesar, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, statele membre modifică sau retrag autorizațiile existente pentru produsele de protecție a plantelor care conțin tiametoxam ca substanță activă, cel târziu până la 19 septembrie 2018.

Articolul 4

Perioada de grație

Orice perioadă de grație acordată de statele membre în conformitate cu articolul 46 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 este cât mai scurtă posibil și expiră cel târziu la 19 decembrie 2018.

Articolul 5

Modificare la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013

În ceea ce privește semințele care au fost tratate cu produse de protecție a plantelor care conțin tiametoxam, articolul 2 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 485/2013 se elimină.

Articolul 6

Intrare în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Cu toate acestea, articolul 2 și articolul 5 se aplică de la 19 decembrie 2018.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 29 mai 2018.

Pentru Comisie
Președintele
Jean-Claude JUNKER

ANEXĂ

Coloana „Dispoziții specifice” rândul 140, tiametoxam, din partea A a anexei la Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 540/2011 se înlocuiește cu următorul text:

„PARTEA A

Pot fi autorizate numai utilizările ca insecticid în sere permanente sau pentru tratarea semințelor destinate utilizării exclusiv în sere permanente. Cultura rezultată rămâne într-o seră permanentă pe parcursul întregului său ciclu de viață.

PARTEA B

În vederea punerii în aplicare a principiilor uniforme prevăzute la articolul 29 alineatul (6) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, se va ține seama de concluziile raportului de reexaminare privind tiametoxamul, în special de appendicele I și II, în versiunea definitivă elaborată de Comitetul permanent pentru lanțul alimentar și sănătatea animală la 14 iulie 2006, precum și de concluziile addendumului revizuit la raportul de reexaminare privind tiametoxamul, în versiunea definitivă elaborată de Comitetul permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale la 27 aprilie 2018.

În cursul evaluării generale, statele membre trebuie să acorde o atenție deosebită următoarelor aspecte:

- riscurilor pentru apele subterane;
- riscurilor pentru organismele acvatice;
- riscurilor pentru albine și bondari eliberați pentru polenizare în sere permanente;
- expunerea albinelor prin consumul de apă contaminată din serele permanente.

Statele membre se asigură că învelirea semințelor se efectuează doar în unitățile profesionale de tratare a semințelor. Unitățile respective trebuie să aplice cele mai bune tehnici disponibile, pentru a se asigura că emisia de praf în timpul aplicării asupra semințelor, depozitării și transportului poate fi redusă la minimum.

Condițiile de utilizare includ, dacă este cazul, măsuri de atenuare a riscurilor.”

DECIZII

DECIZIA (UE) 2018/786 A CONSILIULUI

din 22 mai 2018

privind poziția care urmează să fie adoptată, în numele Uniunii Europene, în cadrul Comitetului mixt al SEE cu privire la o modificare a Protocolului 31 la Acordul privind SEE în ceea ce privește cooperarea în domenii specifice în afara celor patru libertăți (linia bugetară 04 03 01 03: „Liberă circulație a lucrătorilor, coordonarea sistemelor de securitate socială și măsuri pentru migranți, inclusiv pentru migranții din țări terțe”)

(Text cu relevanță pentru SEE)

CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în special articolele 46 și 48, coroborate cu articolul 218 alineatul (9),

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 2894/94 al Consiliului din 28 noiembrie 1994 privind normele de punere în aplicare a Acordului privind Spațiul Economic European ⁽¹⁾, în special articolul 1 alineatul (3),

având în vedere propunerea Comisiei Europene,

întrucât:

- (1) Acordul privind Spațiul Economic European ⁽²⁾ (denumit în continuare „Acordul privind SEE”) a intrat în vigoare la 1 ianuarie 1994.
- (2) În temeiul articolului 98 din Acordul privind SEE, Comitetul mixt al SEE poate decide să modifice, între altele, Protocolul 31 la Acordul privind SEE.
- (3) Protocolul 31 la Acordul privind SEE conține dispoziții specifice privind cooperarea în domenii specifice în afara celor patru libertăți.
- (4) Este oportun să se continue cooperarea dintre părțile contractante la Acordul privind SEE în cadrul acțiunilor Uniunii finanțate din bugetul general al Uniunii privind libera circulație a lucrătorilor, coordonarea sistemelor de asigurări sociale și măsurile în favoarea lucrătorilor migranți, inclusiv a lucrătorilor migranți din țări terțe.
- (5) Prin urmare, Protocolul 31 la Acordul privind SEE ar trebui modificat astfel încât cooperarea extinsă respectivă să poată continua după data de 31 decembrie 2017.
- (6) În consecință, poziția Uniunii în cadrul Comitetului mixt al SEE ar trebui să se bazeze pe proiectul de decizie atașat,

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Poziția care urmează să fie adoptată, în numele Uniunii, în cadrul Comitetului mixt al SEE cu privire la propunerea de modificare a Protocolului 31 la Acordul privind SEE în ceea ce privește cooperarea în domenii specifice în afara celor patru libertăți se bazează pe proiectul de decizie a Comitetului mixt al SEE atașat la prezenta decizie.

⁽¹⁾ JO L 305, 30.11.1994, p. 6.

⁽²⁾ JO L 1, 3.1.1994, p. 3.

Articolul 2

Prezenta decizie intră în vigoare la data adoptării.

Adoptată la Bruxelles, 22 mai 2018.

Pentru Consiliu
Președintele
E. KARANIKOLOV

PROIECT

DECIZIA NR. .../2018 A COMITETULUI MIXT AL SEE

din

**de modificare a Protocolului 31 la Acordul privind SEE în ceea ce privește cooperarea în domenii
specifice în afara celor patru libertăți**

COMITETUL MIXT AL SEE,

având în vedere Acordul privind Spațiul Economic European (denumit în continuare „Acordul privind SEE”), în special articolele 86 și 98,

întrucât:

- (1) Este oportun să se continue cooperarea dintre părțile contractante la Acordul privind SEE în cadrul acțiunilor Uniunii finanțate din bugetul general al Uniunii privind libera circulație a lucrătorilor, coordonarea sistemelor de asigurări sociale și măsurile în favoarea lucrătorilor migranți, inclusiv a lucrătorilor migranți din țări terțe.
- (2) Prin urmare, Protocolul 31 la Acordul privind SEE ar trebui modificat astfel încât cooperare extinsă respectivă să poată fi realizată începând cu 1 ianuarie 2018,

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

În Protocolul 31 la Acordul privind SEE, la articolul 5 alineatele (5) și (13), cuvintele „și 2017” se înlocuiesc cu „2017 și 2018”.

Articolul 2

Prezenta decizie intră în vigoare în ziua următoare datei la care s-a efectuat ultima notificare în temeiul articolului 103 alineatul (1) din Acordul privind SEE (*).

Se aplică de la 1 ianuarie 2018.

Articolul 3

Prezenta decizie se publică în secțiunea SEE și în suplimentul SEE ale *Jurnalului Oficial al Uniunii Europene*.

Adoptată la Bruxelles,

*Pentru Comitetul mixt al SEE**Președintele**Secretarii Comitetului mixt al SEE*

(*) [Nu au fost semnalate obligații constituționale.] [Au fost semnalate obligații constituționale.]

ISSN 1977-0782 (ediție electronică)
ISSN 1830-3625 (ediție tipărită)



Oficiul pentru Publicații al Uniunii Europene
2985 Luxembourg
LUXEMBURG

RO