

II

(Atti non legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2017/12 DELLA COMMISSIONE

del 6 gennaio 2017

relativo alla forma e al contenuto delle domande e delle richieste per la determinazione dei limiti massimi di residui in conformità al regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, che stabilisce procedure comunitarie per la determinazione di limiti di residui di sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale, abroga il regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio e modifica la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 13, paragrafo 1,

considerando quanto segue:

- (1) Le sostanze farmacologicamente attive sono classificate in base ai pareri sui limiti massimi di residui (LMR) formulati dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA).
- (2) Le domande di parere per la determinazione del limite massimo di residui vengono presentate all'EMA. È necessario stabilire un formato standard per l'invio di tali domande ed elencare le informazioni di cui devono essere corredate.
- (3) In determinate circostanze la Commissione, uno Stato membro, una parte o un'organizzazione interessata possono presentare all'EMA una richiesta di parere per la determinazione del limite massimo di residui. È necessario stabilire un formato standard ed elencare le informazioni di cui devono essere corredate.
- (4) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Forma e contenuto delle domande e delle richieste

1. Una domanda o una richiesta per la determinazione dei limiti massimi di residui (LMR) sono presentate all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) in formato elettronico.

⁽¹⁾ GUL 152 del 16.6.2009, pag. 11.

2. I particolari e i documenti di cui è corredata una domanda o una richiesta per la determinazione dei limiti massimi di residui sono presentati in conformità alle prescrizioni stabilite nell'allegato.

Articolo 2

Prescrizioni generali per le domande e le richieste

1. Le informazioni e la documentazione presentate quale parte integrante di una domanda o di una richiesta per la determinazione dei limiti massimi di residui sono precise e conformi allo stato attuale delle conoscenze scientifiche e agli orientamenti scientifici formulati dall'EMA in relazione alla sicurezza dei residui.
2. Una domanda o una richiesta per la determinazione dei limiti massimi di residui contiene tutte le informazioni pertinenti alla valutazione, favorevole o sfavorevole, della sicurezza dei residui della sostanza in questione. In particolare, vengono resi noti tutti i dettagli pertinenti ad eventuali analisi o prove incomplete o interrotte relative alla sostanza attiva.
3. Una domanda o una richiesta di estensione di limiti massimi di residui esistenti ad altre specie animali o ad altri prodotti alimentari consiste in un modulo di domanda o di richiesta corredato di un fascicolo relativo ai residui. L'EMA può richiedere dati relativi alla sicurezza qualora la valutazione del rischio effettuata per quanto riguarda la determinazione del limite massimo di residui esistente non sia applicabile all'estensione proposta.

Articolo 3

Entrata in vigore

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 6 gennaio 2017

Per la Commissione
Il presidente
Jean-Claude JUNCKER

ALLEGATO

DOMANDA/RICHIESTA PER LA DETERMINAZIONE DEI LIMITI MASSIMI DI RESIDUI

1. La domanda o la richiesta deve comprendere tutte le informazioni amministrative e la documentazione scientifica necessarie al fine di dimostrare la sicurezza dei residui della sostanza in questione e le considerazioni sulla gestione del rischio.
2. Tutti i volumi del fascicolo devono essere numerati e impaginati in modo chiaro. Va garantito con particolare cura che siano presenti adeguati riferimenti incrociati tra i volumi come pure tra i riassunti dettagliati e critici e i dati originali. Gli invii in forma elettronica devono essere conformi agli orientamenti pubblicati dall'EMA (*guidance on veterinary e-Submissions*).
3. Nei casi in cui è fatto riferimento a informazioni pubblicate, le copie complete dei relativi articoli dovrebbero essere inserite nella sezione pertinente del fascicolo.
4. La domanda o la richiesta deve essere presentata in conformità alle prescrizioni specificate nel prosieguo del testo, rispettando l'ordine indicato.
5. Le prove farmacologiche, tossicologiche e dei residui, i cui risultati corredano una domanda o una richiesta per la determinazione degli LMR, devono essere effettuate in conformità alla direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾ e della direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾.

CAPITOLO 1

INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

Le informazioni amministrative devono essere articolate in due parti, una che fornisce i dati amministrativi e la seconda che contiene una sintesi della valutazione proposta dal richiedente.

Devono essere inclusi i seguenti dettagli:

Parte 1 — Informazioni amministrative:

- nome della sostanza ai fini del riesame, usando la denominazione comune internazionale (DCI), ove attribuita;
- nome e indirizzo del richiedente;
- nome e indirizzo dettagliato del punto di contatto del richiedente per tutta la corrispondenza relativa alla domanda;

Parte 2 — Sintesi della valutazione proposta dal richiedente:

- nome della sostanza ai fini del riesame, usando la DCI, ove attribuita;
- chiarimenti riguardo all'eventuale utilizzo della sostanza nel prodotto come ingrediente attivo, eccipiente, conservante ecc.;
- sintesi dello schema anticipato di uso veterinario (specie bersaglio, indicazioni principali, posologia);
- informazioni relative ad eventuali domande ad altri organismi internazionali o dell'Unione, date di tali domande e relativi esiti;
- sintesi dei risultati:
 - dose priva di effetti (avversi) osservati [*no-observed (adverse) effect levels* — NO(A)EL] pertinente, o un'alternativa accettata ai fini della valutazione della sicurezza,
 - riferimento allo studio pertinente,

⁽¹⁾ Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44).

⁽²⁾ Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (GU L 276 del 20.10.2010, pag. 33).

- fattore di incertezza proposto,
- dose giornaliera ammissibile (DGA) proposta, o un'alternativa in conformità all'articolo 6 del regolamento (CE) n. 470/2009,
- residuo marcatore (se pertinente),
- LMR proposti (se pertinente),
- metodo di analisi proposto (compresi il limite di quantificazione e il riferimento, se pertinente).

CAPITOLO 2

DATI PER LA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEL RISCHIO

A. Fascicolo relativo alla sicurezza

Il fascicolo relativo alle prove di sicurezza deve includere la seguente documentazione:

- un indice di tutti gli studi inclusi nel fascicolo,
- una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati noti al richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno,
- una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio,
- una spiegazione relativa all'inclusione di un tipo di studio alternativo,
- nei casi in cui uno studio risulti anteriore alla direttiva 2004/10/CE o lo status di buona prassi di laboratorio (BPL) non sia noto, una discussione del contributo che un eventuale studio non realizzato conformemente alle buone prassi di laboratorio può apportare alla valutazione globale del rischio.

Ciascuna relazione di studio deve comprendere la seguente documentazione:

- una copia del piano dello studio (protocollo, compresi modifiche e scostamenti),
- una dichiarazione firmata di conformità alle buone prassi di laboratorio, se del caso,
- una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati,
- una descrizione e una giustificazione del sistema di prove,
- una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente particolareggiata da consentire la valutazione critica dei risultati indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore,
- una valutazione statistica dei risultati, se del caso,
- una discussione dei risultati, con commenti sulle dosi a cui si osservano effetti (avversi) e sulle NO(A)EL nonché su eventuali risultati insoliti,
- una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio.

A.0. Riassunto dettagliato e critico

Il riassunto dettagliato e critico deve essere firmato e datato. Ad esso vanno allegati informazioni sui titoli di studio, sulla formazione e sull'esperienza professionale dell'autore. Va dichiarato il rapporto professionale esistente tra l'autore e il richiedente.

Tutti i dati importanti devono essere riassunti in un allegato, in forma tabellare o grafica nei limiti del possibile, e negli allegati della documentazione vanno inseriti tutti i riferimenti bibliografici pertinenti. Deve essere discussa la pertinenza degli studi forniti per la valutazione dei rischi potenziali per l'uomo derivanti dai residui. Il riassunto dettagliato e critico e i suoi allegati devono contenere precisi riferimenti incrociati alle informazioni contenute nella documentazione principale. Tale sezione non deve presentare nuovi studi non inclusi nella documentazione principale.

- A.1. Identificazione precisa della sostanza oggetto della domanda/richiesta:
 - A.1.1. DCI,
 - A.1.2. denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC),
 - A.1.3. numero del Chemical Abstracts Service (CAS),
 - A.1.4. classificazione terapeutica, farmacologica e chimica,
 - A.1.5. sinonimi e abbreviazioni,
 - A.1.6. formula di struttura,
 - A.1.7. formula molecolare,
 - A.1.8. peso molecolare,
 - A.1.9. grado d'impurità,
 - A.1.10. composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze,
 - A.1.11. descrizione delle proprietà fisiche:
 - A.1.11.1. punto di fusione,
 - A.1.11.2. punto di ebollizione,
 - A.1.11.3. tensione di vapore,
 - A.1.11.4. solubilità in acqua e in solventi organici espressa in g/l, con indicazione della temperatura,
 - A.1.11.5. densità,
 - A.1.11.6. spettri di rifrazione, rotazione ecc.,
 - A.1.11.7. pKa,
 - A.1.11.8. legame alle proteine;
- A.2. farmacologia:
 - A.2.1. farmacodinamica,
 - A.2.2. farmacocinetica in specie da laboratorio (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione);
- A.3. tossicologia (in specie da laboratorio):
 - A.3.1. tossicità per somministrazione unica, se disponibile,
 - A.3.2. tossicità per somministrazioni ripetute:
 - A.3.2.1. prove di tossicità orale per somministrazioni ripetute (90 giorni),
 - A.3.2.2. prove di tossicità per somministrazioni ripetute (cronica),
 - A.3.3. tolleranza in specie bersaglio, se disponibile,
 - A.3.4. tossicità riproduttiva, compresa la tossicità dello sviluppo:
 - A.3.4.1. studio degli effetti sulla riproduzione,

- A.3.4.2. studio della tossicità dello sviluppo,
- A.3.5. genotossicità,
- A.3.6. cancerogenicità;
- A.4. altre prescrizioni:
 - A.4.1. studi speciali (ad esempio immunotossicità, neurotossicità),
 - A.4.2. proprietà microbiologiche dei residui (se pertinente),
 - A.4.2.1. eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo:
 - A.4.2.2. eventuali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti,
 - A.4.3. osservazioni sull'uomo;
- A.5. determinazione della DGA o di un limite alternativo.

B. Fascicolo relativo ai residui

Il fascicolo relativo alle prove dei residui deve comprendere la seguente documentazione:

- un indice di tutti gli studi inclusi nel fascicolo,
- una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati noti al richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno;
- una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio;
- una spiegazione relativa all'inclusione di un tipo di studio alternativo;
- nei casi in cui uno studio risulti anteriore alla direttiva 2004/10/CE o lo status di buona prassi di laboratorio (BPL) non sia noto, una discussione del contributo che un eventuale studio non realizzato conformemente alle buone prassi di laboratorio può apportare alla valutazione globale del rischio.

Ciascuna relazione di studio deve comprendere la seguente documentazione:

- una copia del piano dello studio (protocollo, compresi modifiche e scostamenti);
- una dichiarazione firmata di conformità alle buone prassi di laboratorio, se del caso;
- una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati;
- una descrizione e una giustificazione del sistema di prove;
- una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente particolareggiata da consentire la valutazione critica dei risultati indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore;
- un'analisi statistica dei risultati, se del caso;
- una discussione dei risultati;
- una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio.

B.0. Riassunto dettagliato e critico

Il riassunto dettagliato e critico deve essere firmato e datato. Ad esso vanno allegate informazioni sui titoli di studio, sulla formazione e sull'esperienza professionale dell'autore. Va dichiarato il rapporto professionale esistente tra l'autore e il richiedente.

Tutti i dati importanti devono essere riassunti in un allegato, in forma tabellare o grafica nei limiti del possibile, e negli allegati della documentazione vanno inseriti tutti i riferimenti bibliografici pertinenti. Va discussa la pertinenza degli studi forniti per la determinazione dei limiti massimi di residui. Il riassunto dettagliato e critico e gli allegati devono contenere precisi riferimenti incrociati alle informazioni contenute nella documentazione principale. Tale sezione non deve presentare nuovi studi non inclusi nella documentazione principale.

- B.1. Metabolismo e cinetica dei residui:
 - B.1.1. farmacocinetica in specie da produzione alimentare (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione),
 - B.1.2. deplezione dei residui:
 - B.1.2.1. individuazione del residuo marcatore,
 - B.1.2.2. rapporto tra il marcatore e i residui totali;
 - B.2. dati di monitoraggio e di esposizione, se pertinente;
- B.3. metodo di analisi dei residui:
 - B.3.1. descrizione del metodo, secondo un formato concordato a livello internazionale;
 - B.3.2. convalida del metodo in conformità agli orientamenti pubblicati dalla Commissione e dall'EMA.

CAPITOLO 3

CONSIDERAZIONI SULLA GESTIONE DEL RISCHIO

In base alla valutazione del rischio effettuata, le pertinenti raccomandazioni sulla gestione del rischio in conformità all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 470/2009 devono riguardare, in particolare:

- altri fattori legittimi, quali aspetti tecnologici della produzione di alimenti e mangimi, realizzabilità dei controlli, condizioni di utilizzo e applicazione delle sostanze nei medicinali veterinari;
 - altre considerazioni sulla gestione del rischio pertinenti per la determinazione di LMR;
 - l'elaborazione di LMR;
 - considerazioni sull'eventuale estrapolazione di LMR.
-