

**KOMMISJONENS GJENNOMFØRINGSFORORDNING (EU) 2017/12****2018/EØS/57/35**

av 6. januar 2017

**om formen på og innholdet i søknader og anmodninger om fastsettelse av grenseverdier for restmengder i samsvar med europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 470/2009(\*)**

EUROPAKOMMISJONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 470/2009 av 6. mai 2009 om framgangsmåter i Fellesskapet for å fastsette grenseverdier for restmengder av farmakologisk virksomme stoffer i næringsmidler av animalsk opprinnelse, om oppheving av rådsforordning (EØF) nr. 2377/90 og om endring av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF og europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004<sup>(1)</sup>, særlig artikkel 13 nr. 1, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Farmakologisk virksomme stoffer klassifiseres på grunnlag av uttalelser om grenseverdier for restmengder utstedt av Det europeiske legemiddelbyrå (EMA – European Medicines Agency).
- 2) Det inngis en søknad til EMA om en uttalelse med henblikk på å fastsette grenseverdier for restmengder. Det er nødvendig å utarbeide et standardformat for å inngi slike søknader og angi hvilke opplysninger som skal ledsage slike søknader.
- 3) Under visse omstendigheter kan Kommisjonen, en medlemsstat, en berørt part eller en organisasjon anmode EMA om en uttalelse med henblikk på å fastsette grenseverdier for restmengder. Det er nødvendig å utarbeide et standardformat for slike anmodninger og angi hvilke opplysninger som bør ledsage dem.
- 4) Tiltakene fastsatt i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for veterinærpreparater —

VEDTATT DENNE FORORDNING:

*Artikkel 1***Form på og innhold i søknader og anmodninger**

1. En søknad eller anmodning om fastsettelse av grenseverdier for restmengder skal inngis elektronisk til Det europeiske legemiddelbyrå (EMA – European Medicines Agency).

(\*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 4 av 7.1.2017, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 223/2017 av 15. desember 2017 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), ennå ikke kunngjort.

<sup>(1)</sup> EUT L 152 av 16.6.2009, s. 11.

2. Opplysningene og dokumentene som ledsager en søknad eller anmodning om fastsettelse av grenseverdier for restmengder, skal framlegges i samsvar med kravene fastsatt i vedlegget.

*Artikkel 2*

**Generelle krav til søknader og anmodninger**

1. Opplysningene og dokumentasjonen som inngis som en del av en søknad eller anmodning om fastsettelse av grenseverdier for restmengder, skal være nøyaktige og i samsvar med gjeldende vitenskapelige kunnskapsnivå og EMAs vitenskapelige retningslinjer for sikkerhet forbundet med restmengder.

2. En søknad eller anmodning om fastsettelse av grenseverdier for restmengder skal inneholde alle opplysninger som er relevante for å vurdere sikkerheten forbundet med restmengder av det berørte stoffet, enten opplysningene er gunstige eller ugunstige for stoffet. Det er særlig viktig at alle relevante opplysninger om ufullstendige eller avbrutte prøvinger eller utprøvinger som er utført i forbindelse med det virksomme stoffet, tas med.

3. En søknad eller anmodning om utvidelse av eksisterende grenseverdier for restmengder til også å omfatte andre dyrearter eller næringsmidler skal bestå av et søknads- eller anmodningsskjema samt restmengdedokumentasjon. EMA kan anmode om sikkerhetsdata dersom risikovurderingen som er utført for å fastsette den eksisterende grenseverdien for restmengder, ikke får anvendelse på den foreslåtte utvidelsen.

*Artikkel 3*

**Ikrafttredelse**

Denne forordning trer i kraft den 20. dagen etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel 6. januar 2017.

*For Kommisjonen*

Jean-Claude JUNCKER

*President*

\_\_\_\_\_

## VEDLEGG

**SØKNAD/ANMODNING OM FASTSETTELSE AV GRENSEVERDIER FOR RESTMENGDER**

1. Søknaden eller anmodningen skal inneholde alle administrative opplysninger og all vitenskapelig dokumentasjon som er nødvendig for å påvise sikkerheten ved restmengdene av det berørte stoffet, samt risikohåndteringsvurderinger.
2. Alle deler av dokumentasjonen skal være tydelig nummerert og paginert. Det skal særlig sikres at det er egnede krysshenvisninger mellom delene og mellom de utførlige og kritiske sammendragene og de opprinnelige dataene. Elektroniske innsendinger skal være i samsvar med retningslinjene for elektronisk innsending på veterinærområdet som EMA har offentliggjort.
3. Dersom det vises til offentliggjorte opplysninger, bør fullstendige kopier av de relevante artiklene settes inn i det relevante avsnittet i dokumentasjonen.
4. Søknaden eller anmodningen skal inngis i samsvar med kravene angitt nedenfor og i den rekkefølgen som angis.
5. Det skal utføres farmakologiske og toksikologiske prøvinger samt analyser av restmengder i samsvar med europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/10/EF<sup>(1)</sup> og europaparlaments- og rådsdirektiv 2010/63/EU<sup>(2)</sup>, og resultatene av disse skal legges ved en søknad eller anmodning om fastsettelse av grenseverdier for restmengder.

## KAPITTEL 1

**ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER**

De administrative opplysningene skal bestå av to deler, en del som inneholder de administrative opplysningene, og en del som inneholder et sammendrag av vurderingen som søkeren/anmoderen foreslår.

Følgende opplysninger skal tas med:

Del 1 – Administrative opplysninger:

- Navnet på stoffet som skal vurderes, ved bruk av det internasjonale fellesnavnet (INN) dersom stoffet har et slikt navn.
- Søkerens/anmoderens navn og adresse.
- Navnet på og adressen til søkerens/anmoderens kontaktperson for all korrespondanse knyttet til søknaden.

Del 2 – Sammendrag av vurderingen som søkeren/anmoderen foreslår:

- Navnet på stoffet som skal vurderes, ved bruk av det internasjonale fellesnavnet (INN) dersom stoffet har et slikt navn.
- Presisering av om stoffet brukes i produktet som virksomhet stoff, hjelpestoff, konserveringsmiddel osv.
- Sammendrag av forventet mønster for veterinær bruk (målarter, viktigste indikasjoner, dosering).
- Opplysninger om eventuelle søknader til andre EU-organer eller internasjonale organer, datoene for disse søknadene og utfallet av dem.
- Sammendrag av resultatene:
  - Relevante nivåer uten observerte (skade)virkninger (NO(A)EL) eller et godkjent alternativ til sikkerhetsvurderingen.
  - Henvvisning til relevant undersøkelse.

<sup>(1)</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/10/EF av 11. februar 2004 om tilnærming av lover og forskrifter om bruk av prinsippene for god laboratoriepraksis og kontroll av deres bruk ved forsøk med kjemiske stoffer (EUT L 50 av 20.2.2004, s. 44).

<sup>(2)</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2010/63/EU av 22. september 2010 om vern av dyr som brukes til vitenskapelige formål (EUT L 276 av 20.10.2010, s. 33).

- Foreslått usikkerhetsfaktor.
- Foreslått akseptabelt daglig inntak (ADI) eller et alternativ i samsvar med artikkel 6 i forordning (EF) nr. 470/2009.
- Restmarkør (dersom det er relevant).
- Foreslåtte grenseverdier for restmengder (dersom det er relevant).
- Foreslått analysemetode (herunder grense for mengdebestemmelse og henvisning, dersom det er relevant).

## KAPITTEL 2

### OPPLYSNINGER MED HENBLIKK PÅ VITENSKAPELIG RISIKOVURDERING

#### A. Sikkerhetsdokumentasjon

Dokumentasjonen om sikkerhetsprøvinger skal inneholde følgende:

- En fortegnelse over alle undersøkelser som inngår i dokumentasjonen.
- En erklæring der søkeren/anmoderen bekrefter at alle opplysninger som er kjent for vedkommende på inngivelsestidspunktet, enten disse er gunstige eller ugunstige, er tatt med.
- En begrunnelse dersom en bestemt type undersøkelse er utelatt.
- En forklaring på hvorfor en alternativ type undersøkelse er tatt med.
- I tilfeller der en undersøkelse er utført før direktiv 2004/10/EF trådte i kraft, eller der status for god laboratoriepraksis er ukjent, en drøfting av i hvilken grad en undersøkelse som ikke er utført i henhold til god laboratoriepraksis, kan bidra til den samlede risikovurderingen.

Hver undersøkelsesrapport skal inneholde følgende dokumenter:

- En kopi av undersøkelsesplanen (protokoll, herunder endringer og avvik).
- En underskrevet erklæring om at god laboratoriepraksis er fulgt, dersom det er relevant.
- En beskrivelse av metodene, apparatene og materialene som er brukt.
- En begrunnelse for og beskrivelse av prøvingssystemet.
- En beskrivelse av de oppnådde resultatene, som bør være så utførlig at det er mulig å vurdere resultatene kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt.
- En statistisk analyse av resultatene, dersom det er relevant.
- En drøfting av resultatene med kommentarer om nivåer med observert (skade)virkning og NO(A)EL samt om eventuelle uvanlige resultater.
- En utførlig beskrivelse og en grundig drøfting av resultatene av undersøkelsen.

#### A.0. Utførlig og kritisk sammendrag

Det utførlige og kritiske sammendraget skal være underskrevet og datert. Opplysninger om forfatterens utdanningsbakgrunn, opplæring og yrkeserfaring skal være vedlagt. Forfatterens yrkesmessige forhold til søkeren/anmoderen skal oppgis.

Alle viktige opplysninger skal oppsummeres i et vedlegg, om mulig i tabellformat eller grafisk format, og de relevante bibliografiske henvisningene skal også være angitt i vedleggene til dokumentet. Det skal angis hvilken relevans undersøkelsene det vises til, har for vurderingen av de mulige risikoene som restmengder utgjør for mennesker. Det utførlige og kritiske sammendraget og vedleggene til det skal inneholde nøyaktige krysshenvisninger til opplysningene i hoveddokumentasjonen. I dette avsnittet skal det ikke vises til nye undersøkelser som ikke inngår i hoveddokumentasjonen.

- A.1. Nøyaktig identifikasjon av stoffet som omfattes av søknaden/anmodningen:
  - A.1.1. INN-navn.
  - A.1.2. IUPAC-betegnelse (International Union of Pure and Applied Chemistry).
  - A.1.3. CAS-nummer (Chemical Abstract Service).
  - A.1.4. terapeutisk, farmakologisk og kjemisk klassifisering.
  - A.1.5. Synonymer og forkortelser.
  - A.1.6. Strukturformel.
  - A.1.7. Molekylformel.
  - A.1.8. Molekylvekt.
  - A.1.9. Grad av urenheter.
  - A.1.10. Urenhetenes kvalitative og kvantitative sammensetning.
  - A.1.11. Beskrivelse av fysiske egenskaper.
    - A.1.11.1. Smeltepunkt.
    - A.1.11.2. Kokepunkt.
    - A.1.11.3. Damptrykk.
    - A.1.11.4. Løselighet i vann og organiske løsemidler, uttrykt i g/l, med angivelse av temperatur.
    - A.1.11.5. Tetthet.
    - A.1.11.6. Brytningsindeks, rotasjon osv.
    - A.1.11.7. pKa.
    - A.1.11.8. Proteinbinding.
- A.2. Farmakologi:
  - A.2.1. Farmakodynamikk.
  - A.2.2. Farmakokinetikk hos laboratoriedyr (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, utskilling).
- A.3 Toksikologi (hos laboratoriedyr):
  - A.3.1. Toksisitet ved enkeltdosering, dersom det er relevant.
  - A.3.2. Toksisitet ved gjentatt dosering.
    - A.3.2.1. Undersøkelse av oral toksisitet ved gjentatt dosering (90 dager).
    - A.3.2.2. Undersøkelse av toksisitet (kronisk) ved gjentatt dosering.
  - A.3.3. Toleranse hos målarter, dersom det er relevant.
  - A.3.4. Reproduksjonstoksisitet, herunder utviklingstoksisitet.
    - A.3.4.1. Undersøkelse av virkninger på forplantningsevne.

- A.3.4.2. Undersøkelse av utviklingstoksisitet.
- A.3.5. Genotoksisitet.
- A.3.6. Kreftframkallende egenskaper.
- A.4 Andre krav:
  - A.4.1. Spesielle undersøkelser (f.eks. immuntoksisitet, nevrotoksisitet).
  - A.4.2. Restmengdenes mikrobiologiske egenskaper (dersom det er relevant).
    - A.4.2.1. Mulige virkninger på tarmfloraen hos mennesker.
    - A.4.2.2. Mulige virkninger på mikroorganismer som brukes til industriell bearbeiding av næringsmidler.
  - A.4.3. Observasjoner hos mennesker.
- A.5 Bestemmelse av akseptabelt daglig inntak (ADI) eller alternativ grense.

#### B. Restmengdedokumentasjon

Dokumentasjonen om analyser av restmengder skal inneholde følgende:

- En fortegnelse over alle undersøkelser som inngår i dokumentasjonen.
- En erklæring der søkeren/anmoderen bekrefter at alle opplysninger som er kjent for vedkommende på inngivelses-tidspunktet, enten disse er gunstige eller ugunstige, er tatt med.
- En begrunnelse dersom en bestemt type undersøkelse er utelatt.
- En forklaring på hvorfor en alternativ type undersøkelse er tatt med.
- I tilfeller der en undersøkelse er utført før direktiv 2004/10/EF trådte i kraft, eller der status for god laboratoriepraksis er ukjent, en drøfting av i hvilken grad en undersøkelse som ikke er utført i henhold til god laboratoriepraksis, kan bidra til den samlede risikovurderingen.

Hver undersøkelsesrapport skal inneholde følgende dokumenter:

- En kopi av undersøkelsesplanen (protokoll, herunder endringer og avvik).
- En underskrevet erklæring om at god laboratoriepraksis er fulgt, dersom det er relevant.
- En beskrivelse av metodene, apparatene og materialene som er brukt.
- En begrunnelse for og beskrivelse av prøvingssystemet.
- En beskrivelse av de oppnådde resultatene, som bør være så utførlig at det er mulig å vurdere resultatene kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt.
- En statistisk analyse av resultatene, dersom det er relevant.
- En drøfting av resultatene.
- En utførlig beskrivelse og en grundig drøfting av resultatene av undersøkelsen.

#### B.0. Utførlig og kritisk sammendrag

Det utførlige og kritiske sammendraget skal være underskrevet og datert. Opplysninger om forfatterens utdanningsbakgrunn, opplæring og yrkeserfaring skal være vedlagt. Forfatterens yrkesmessige forhold til søkeren/anmoderen skal oppgis.

Alle viktige opplysninger skal oppsummeres i et vedlegg, om mulig i tabellformat eller grafisk format, og de relevante bibliografiske henvisningene skal også være angitt i vedleggene til dokumentet. Det skal drøftes hvilken relevans undersøkelsene det vises til, har for fastsettelsen av grenseverdier for restmengder. Det utførlige og kritiske sammendraget og vedleggene skal inneholde nøyaktige krysshensvisninger til opplysningene i hoveddokumentasjonen. I dette avsnittet skal det ikke vises til nye undersøkelser som ikke inngår i hoveddokumentasjonen.

- B.1. Metabolisme og restmengdekinetikk:
  - B.1.1. Farmakokinetikk hos arter bestemt til næringsmiddelproduksjon (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, utskilling).
  - B.1.2. Nedbryting av restmengder.
    - B.1.2.1. Identifikasjon av restmarkør.
    - B.1.2.2. Forhold mellom restmarkør og samlet restmengde.
- B.2. Overvåkings- og eksponeringsdata, dersom det er relevant.
- B.3. Metode for analyse av restmengder:
  - B.3.1. Beskrivelse av metoden i et internasjonalt godkjent format.
  - B.3.2. Validering av metoden i samsvar med relevante retningslinjer offentliggjort av Kommisjonen og EMA.

### KAPITTEL 3

#### **RISIKOHÅNTERINGSVURDERINGER**

På grunnlag av risikovurderingen som er utført, skal det tas hensyn til relevante anbefalinger om risikohåndtering i samsvar med artikkel 7 i forordning (EF) nr. 470/2009, særlig

- andre relevante faktorer, f.eks. teknologiske aspekter ved næringsmiddel- og fôrproduksjon, kontrollmuligheter og vilkår for bruk av stoffene i veterinærpreparater,
  - andre relevante risikohåndteringsvurderinger med henblikk på fastsettelse av grenseverdier for restmengder,
  - utarbeiding av grenseverdier for restmengder,
  - vurderinger angående en mulig ekstrapolering av grenseverdier for restmengder.
-