

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2017/12****2018/EES/7/28****frá 6. janúar 2017****um snið og inntak umsókna og beiðna um ákvörðun á hámarksgildum leifa í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýraríkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004⁽¹⁾, einkum 1. mgr. 13. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Lyfjafræðilega virk efni eru flokkuð á grundvelli álita, sem Lyfjastofnun Evrópu (EMA) gefur út, um hámarksgildi leifa.
- 2) Umsókn um álit vegna ákvörðunar á hámarksgildi leifa er lögð fyrir Lyfjastofnun Evrópu. Nauðsynlegt er að semja staðlað snið fyrir framlagningu slíkra umsókna og tilgreina hvaða upplýsingar skuli fylgja þeim.
- 3) Við sérstakar aðstæður geta framkvæmdastjórnin, aðildarríki eða aðili eða stofnun eða fyrirtæki, sem eiga hagsmuna að gæta, lagt beiðni fyrir Lyfjastofnun Evrópu um álit vegna ákvörðunar á hámarksgildi leifa. Nauðsynlegt er að semja staðlað snið fyrir slíkar beiðnir og tilgreina hvaða upplýsingar ættu að fylgja þeim.
- 4) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um dýralyf.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

*I. gr.***Snið og inntak umsókna og beiðna**

1. Umsókn eða beiðni um ákvörðun á hámarksgildum leifa skal lögð fyrir Lyfjastofnun Evrópu (EMA) á rafrænu formi.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjútíð. ESB L 4, 7.1.2017, bls. 1. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 223/2017 frá 15. desember 2017 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

(1) Stjútíð. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11.

2. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja umsókn eða beiðni um ákvörðun á hámarksgildum leifa, skal lögð fram í samræmi við kröfurnar sem settar eru fram í viðaukanum.

2. gr.

Almennar kröfur varðandi umsóknir og beiðnir

1. Upplýsingar og skjöl, sem eru lögð fram sem hluti af umsókn eða beiðni um ákvörðun á hámarksgildum leifa, skulu vera nákvæm og í samræmi við núverandi vísindapekkingu og við vísindalegar leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út um öryggi leifa.

2. Í umsókn eða beiðni um ákvörðun á hámarksgildum leifa skulu vera allar upplýsingar sem skipta máli við mat á öryggi leifa viðkomandi efnis, hvort sem upplýsingarnar eru hagstæðar eða óhagstæðar með tilliti til efnisins. Einkum skal tilgreina allar viðeigandi upplýsingar um prófanir eða tilraunir á virka efninu sem er ólokið eða hætt hefur verið við.

3. Umsókn eða beiðni um útvíkkun á núverandi hámarksgildum leifa, svo að þau nái líka yfir aðrar dýrategundir eða aðrar matvörur, skal samanstanda af umsókn eða beiðni með viðeigandi sniði og upplýsingaskjali um leifar. Lyfjastofnun Evrópu getur óskað eftir öryggisgögnum ef áhættumatið, sem var unnið vegna ákvörðunar á fyrirliggjandi hámarksgildum leifa, á ekki við um útvíkkunina sem lögð er til.

3. gr.

Gildistaka

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 6. janúar 2017.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Jean-Claude JUNCKER

forseti.

VIÐAUKI

UMSÓKN/BEIÐNI UM ÁKVÖRÐUN Á HÁMARKSGILDUM LEIFA

1. Í umsókninni eða beiðninni skulu koma fram allar stjórnsýslulegar upplýsingar og vísindagögn, sem eru nauðsynleg til að sýna fram á öryggi leifa viðkomandi efnis, auk atriða sem hafa ber í huga við áhættustjórnun.
2. Öll bindi málsskjalanna skulu vera skýrt númeruð og síðumerkt. Þess skal sérstaklega gætt að tryggja að næg millivísun sé á milli skjalabindanna og einnig á milli ítarlegu og gagnrýnu samantektanna annars vegar og upprunalegu gagnanna hins vegar. Rafræn framlagning skal vera í samræmi við leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út um rafræna framlagningu varðandi heilbrigði dýra og dýraafurða.
3. Ef vísað er til birtra upplýsinga skal bæta óstýttum afritum af viðeigandi greinum í viðeigandi kafla málsskjalanna.
4. Umsóknin eða beiðnin skal lögð fram í samræmi við kröfurnar, sem eru tilgreindar hér á eftir, og í sömu röð og þar er sýnd.
5. Lyfjafræðilegar og eiturefnafræðilegar prófanir og lyfjaleifaprófanir skulu fara fram í samræmi við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/10/EB ⁽¹⁾ og tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/63/ESB ⁽²⁾ og niðurstöður þeirra fylgja umsókninni eða beiðninni um ákvörðun á hámarksgildum leifa.

1. KAFLI

STJÓRNSÝSLUUPPLÝSINGAR

Stjórnsýsluupplýsingarnar skulu skiptast í tvo hluta, annan með stjórnsýslugögn og hinn með samantekt um matið sem umsækjandinn/beiðandinn leggur til.

Eftirfarandi upplýsingar falla hér undir:

1. hluti — Stjórnsýslugögn:

- heiti efnisins, sem er til endurskoðunar, sem skal vera alþjóðlegt samheiti (INN-heiti) hafi efnið fengið slíkt heiti,
- heiti og heimilisfang umsækjanda/beiðanda,
- heiti og heimilisfang samskiptaaðilans sem umsækjandi/beiðandi hefur tilgreint fyrir öll bréfaskipti varðandi umsóknina.

2. hluti — Samantekt um matið sem umsækjandi/beiðandi leggur til:

- heiti efnisins, sem er til endurskoðunar, sem skal vera alþjóðlegt samheiti (INN-heiti) hafi efnið fengið slíkt heiti,
- upplýsingar um það hvort efnið er notað í vörum sem virkt efni, hjálparefni, rotvarnarefni o.s.frv.,
- samantekt um væntanlegt mynstur notkunar til dýralækninga (markdýrategund, helstu ábendingar, skömmtun),
- upplýsingar um aðrar umsóknir til annarra aðila Sambandsins eða alþjóðlegra aðila, dagsetningar þessara umsókna og árangurinn af þeim,
- samantekt um niðurstöðurnar:
 - viðeigandi mörk um engin merkjanleg (skaðleg) áhrif (NO(A)EL) eða viðurkenndur staðgöngukostur fyrir öryggismatið,
 - tilvísun í rannsókn sem máli skiptir,

⁽¹⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/10/EB frá 11. febrúar 2004 um samræmingu ákvæða í lögum og stjórnsýslufyrirmælum um beitingu meginreglna varðandi góðar starfsvenjur við rannsóknir og sannpröfun á beitingu þeirra vegna prófana á iðefnum (Stjttíð. ESB L 50 20.2.2004, bls. 44).

⁽²⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/63/ESB frá 22. september 2010 um vernd dýra sem eru notuð í vísindaskyni (Stjttíð. ESB L 276, 20.10.2010, bls. 33).

- tillagður óvissuþáttur,
- ásættanleg, dagleg inntaka (ÁDI), sem lögð er til, eða aðrar aðferðir í samræmi við 6. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009,
- leifamerki (ef við á),
- tillagt hámarksgildi lyfjaleifa (ef við á),
- tillögð greiningaraðferð (þ.m.t. magngreiningarmörk og tilvísun, ef við á)

2. KAFLI

GÖGN FYRIR VÍSINDALEGT ÁHÆTTUMAT

A. Öryggisgögn

Í málsskjölum um öryggisprófanir skulu vera eftirfarandi skjöl:

- skrá yfir allar rannsóknir sem fjallað er um í málsskjölunum,
- yfirlýsing til staðfestingar á því að með fylgi öll gögn, hagstæð jafnt sem óhagstæð, sem umsækjanda/beiðanda er kunnugt um þegar hann leggur skjölin fram,
- rökstuðningur fyrir því ef einhverjum tegundum rannsókna er sleppt,
- útskýring á því ef annars konar rannsókn er höfð með,
- ef rannsókn er eldri en tilskipun 2004/10/EB eða ekki er vitað hvort hún var gerð samkvæmt góðum starfsvenjum við rannsóknir skal fjalla um hvaða vægi rannsóknir, sem eru ekki gerðar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir, geta haft fyrir áhættumatið í heild sinni.

Í hverri rannsóknarskýrslu skulu vera eftirfarandi skjöl:

- afrit af rannsóknaráætluninni (aðferðarlýsing, þ.m.t. breytingar og frávik),
- undirrituð yfirlýsing um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt, ef við á,
- lýsing á aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru,
- lýsing á prófunarkerfinu og rökstuðningur fyrir vali á því,
- lýsing á þeim niðurstöðum sem fengust sem skal vera nægilega ítarleg til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýninn hátt, óháð túlkun höfundar,
- tölfræðileg greining á niðurstöðunum, eftir því sem við á,
- umfjöllun um niðurstöðurnar, með athugasemdum um magn sem hefur merkjanleg (skaðleg) áhrif og mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NO(A)EL), og um óvenjulegar niðurstöður, ef einhverjar eru,
- ítarleg lýsing og gagnger umfjöllun um niðurstöður rannsóknarinnar.

A.0. Ítarleg og gagnrýnin samantekt

Þessi ítarlega og gagnrýna samantekt skal vera undirrituð og dagsett. Upplýsingar um menntun höfundar, starfsþjálfun og starfsreynslu skulu fylgja. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum höfundar við umsækjanda/beiðanda.

Í viðauka skal gefa stutta samantekt yfir öll mikilvæg gögn, jafnan í töflum eða línuritum þegar unnt er, og í viðaukum við skjalið skulu einnig vera viðeigandi, bóklegar tilvísanir. Fjalla skal um hvaða vægi rannsóknirnar, sem lagðar eru fram, hafa fyrir matið á þeirri áhættu sem mönnum kann að stafa af lyfjaleifum. Ítarlega og gagnrýna samantektin og viðaukarnir við hana skulu innihalda nákvæmar millivísanir í upplýsingar í aðalskjölunum. Í þessum þætti skal ekki tilgreina nýjar rannsóknir sem er ekki að finna í aðalskjölunum.

- A.1. Nákvæm auðkenning efnisins sem umsóknin/beiðnin varðar:
 - A.1.1. INN-heiti,
 - A.1.2. IUPAC-heiti (IUPAC: Alþjóðasamtök um hreina og hagnýta efnafræði),
 - A.1.3. CAS-númer (CAS: Upplýsingaþjónusta um íðefni),
 - A.1.4. meðferðarfræðileg, lyfjafræðileg og efnafræðileg flokkun,
 - A.1.5. samheiti og skammstafanir,
 - A.1.6. byggingarformúla,
 - A.1.7. sameindaformúla,
 - A.1.8. sameindaþyngd,
 - A.1.9. hreinleikastig,
 - A.1.10. eigindleg og megindleg samsetning óhreininda,
 - A.1.11. lýsing á eðlisfræðilegum eiginleikum,
 - A.1.11.1. bræðslumark,
 - A.1.11.2. suðumark,
 - A.1.11.3. gufuþrýstingur,
 - A.1.11.4. leysni í vatni og lífrænum leysiefnum, tilgreind í g/l, ásamt hitastigi,
 - A.1.11.5. þéttni,
 - A.1.11.6. brotstuðull, snúningur o.s.frv.,
 - A.1.11.7. pKa,
 - A.1.11.8. prótínbinding,
- A.2. Líflyfjafræði,
 - A.2.1. lyfhrifafræði,
 - A.2.2. lyfjahvarfafræði í tilraunadýrum (frásog, dreifing, umbrot, útskilnaður),
- A.3. Eiturefnafræði (í tilraunadýrum),
 - A.3.1. eiturrhif eftir einn skammt, ef þau liggja fyrir,
 - A.3.2. eiturrhif eftir endurtekna skammta,
 - A.3.2.1. 90 daga prófun á eiturrhifum við endurtekna skammta um munn,
 - A.3.2.2. prófun á (langvinnum) eiturrhifum við endurtekna skammta,
 - A.3.3. þol hjá markdýrategundum, ef það liggur fyrir,
 - A.3.4. eiturrhif á æxlun, að meðtöldum eiturrhifum á þroskun,
 - A.3.4.1. rannsókn á áhrifum á æxlun,

- A.3.4.2. rannsókn á eiturhrifum á þroskun,
- A.3.5. erfðaeiturhrif,
- A.3.6. krabbameinsvaldandi áhrif,
- A.4. Aðrar kröfur,
- A.4.1. sérrannsóknir (t.d. á ónæmiseiturhrifum og taugaeiturhrifum),
- A.4.2. örverufræðilegir eiginleikar lyfjaleifa (ef við á),
 - A.4.2.1. hugsanleg áhrif á þarmaflóru manna,
 - A.4.2.2. möguleg áhrif á örverur sem eru notaðar í iðnaðarvinnslu matvæla,
- A.4.3. athuganir á mönnum,
- A.5. Ákvörðun ásætlanlegrar, daglegrar inntöku (ÁDI) eða önnur viðmiðunarmörk.

B. Upplýsingaskjal um leifar

Í málsskjölum um lyfjaleifaprófanir skulu vera eftirfarandi skjöl:

- skrá yfir allar rannsóknir sem fjallað er um í málsskjölunum,
- yfirlýsing til staðfestingar á því að með fylgi öll gögn, hagstæð jafnt sem óhagstæð, sem umsækjanda/beiðanda er kunnugt um þegar hann leggur skjölin fram,
- ef einhverjar tegundir rannsókna eru ekki teknar með skal það rökstutt,
- útskýring á því ef annars konar rannsókn er höfð með,
- ef rannsókn er eldri en tilskipun 2004/10/EB eða ekki er vitað hvort hún var gerð samkvæmt góðum starfsvenjum við rannsóknir skal fjalla um hvaða vægi rannsóknir, sem eru ekki gerðar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir, geta haft fyrir áhættumatið í heild sinni.

Í hverri rannsóknarskýrslu skulu vera eftirfarandi skjöl:

- afrit af rannsóknaráætluninni (aðferðarlýsing, þ.m.t. breytingar og frávik),
- undirrituð yfirlýsing um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt, ef við á,
- lýsing á aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru,
- lýsing á prófunarkerfinu og rökstuðningur fyrir vali á því,
- lýsing á þeim niðurstöðum sem fengust sem skal vera nægilega ítarleg til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýninn hátt, óháð túlkun höfundar,
- tölfræðileg greining á niðurstöðunum, eftir því sem við á,
- umfjöllun um niðurstöðurnar,
- ítarleg lýsing og gagnger umfjöllun um niðurstöður rannsóknarinnar.

B.0. Ítarleg og gagnrýnin samantekt

Þessi ítarlega og gagnrýna samantekt skal vera undirrituð og dagsett. Upplýsingar um menntun höfundar, starfsþjálfun og starfsreynslu skulu fylgja. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum höfundar við umsækjanda/ beiðanda.

Í viðauka skal gefa stutta samantekt yfir öll mikilvæg gögn, jafnan í töflum eða línuritum þegar unnt er, og í viðaukum við skjalið skulu einnig vera viðeigandi, bóklegar tilvísanir. Fjalla skal um hvaða vægi rannsóknirnar, sem lagðar eru fram, hafa fyrir ákvörðun á hámarksgildum leifa. Ítarlega og gagnrýna samantektin og viðaukarnir skulu innihalda nákvæmar millivísanir í upplýsingar í aðalskjölunum. Í þessum þætti skal ekki tilgreina nýjar rannsóknir sem er ekki að finna í aðalskjölunum.

- B.1. Umbrot og lyfjaleifavörð:
- B.1.1. lyfjahvarfafraði í tegundum sem gefa af sér afurðir til mannelis (frásog, dreifing, umbrot, útskilnaður),
- B.1.2. brotthvarf lyfjaleifa,
 - B.1.2.1. auðkenning leifamerkis,
 - B.1.2.2. hlutfall merkiefnis miðað við lyfjaleifar í heild sinni,
- B.2. gögn um vöktun og váhrif, ef þau skipta máli,
- B.3. aðferð til greiningar á leifum,
 - B.3.1. lýsing á aðferðinni samkvæmt alþjóðlega samþykktu sniði,
 - B.3.2. gilding aðferðarinnar í samræmi við viðeigandi leiðbeiningar sem framkvæmdastjórnin og Lyfjastofnun Evrópu hafa gefið út.

3. KAFLI

ATRÍÐI SEM Hafa þarf í huga við ÁHÆTTUSTJÓRNUN

Á grundvelli áhættumatsins sem er unnið skal fjalla um viðeigandi tilmæli um áhættustjórnun í samræmi við 7. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009, einkum:

- aðra lögmæta þætti, s.s. tæknilega þætti sem varða matvæla- og fóðurframleiðslu, möguleika á eftirliti, notkunarskilyrði og notkun efnanna í dýralyf,
- önnur atriði sem hafa þarf í huga og skipta máli við ákvörðun á hámarksgildum lyfjaleifa,
- útfærslu hámarksgilda lyfjaleifa,
- fhugunarefni viðvíkjandi hugsanlegum framreikningi á hámarksgildum leifa.