

**REGOLAMENTO (UE) 2018/782 DELLA COMMISSIONE****del 29 maggio 2018****che stabilisce i principi metodologici della valutazione del rischio e delle raccomandazioni sulla gestione del rischio di cui al regolamento (CE) n. 470/2009****(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 <sup>(1)</sup>, in particolare l'articolo 13, paragrafo 2, lettera a),

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (CE) n. 470/2009 prevede che, eccetto nei casi in cui si applica la procedura del Codex Alimentarius, tutte le sostanze farmacologicamente attive destinate all'utilizzo nell'Unione in medicinali veterinari da somministrare ad animali destinati alla produzione di alimenti siano oggetto di un parere dell'Agenzia europea per i medicinali («l'Agenzia») relativo al limite massimo di residui («LMR») di sostanze farmacologicamente attive utilizzate o destinate a essere utilizzate nei medicinali veterinari. Il parere dell'Agenzia dovrebbe consistere in una valutazione scientifica del rischio e in raccomandazioni sulla gestione del rischio.
- (2) Il regolamento (CE) n. 470/2009 conferisce alla Commissione il potere di adottare misure per stabilire i principi metodologici della valutazione del rischio e delle raccomandazioni sulla gestione del rischio per quanto riguarda la determinazione degli LMR di sostanze farmacologicamente attive.
- (3) Al fine di assicurare certezza del diritto, chiarezza e prevedibilità per quanto concerne il processo di determinazione degli LMR, è opportuno che il presente regolamento stabilisca i criteri in base ai quali l'Agenzia valuta le domande.
- (4) I principi metodologici della valutazione del rischio e delle raccomandazioni sulla gestione del rischio dovrebbero essere volti a garantire un livello elevato di tutela della salute umana, assicurando nel contempo che la salute umana così come la salute e il benessere degli animali non siano compromessi dall'indisponibilità di medicinali veterinari adeguati.
- (5) Tenendo conto delle prescrizioni di cui all'articolo 6 del regolamento (CE) n. 470/2009, il presente regolamento dovrebbe stabilire norme dettagliate per quanto riguarda i principi metodologici applicabili alla parte del parere dell'Agenzia relativa alla valutazione scientifica del rischio.
- (6) Tenendo conto delle prescrizioni di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 470/2009, il presente regolamento dovrebbe stabilire norme dettagliate per quanto riguarda i principi metodologici applicabili alla parte del parere dell'Agenzia relativa alle raccomandazioni sulla gestione del rischio. Nelle raccomandazioni sulla gestione del rischio l'Agenzia è altresì tenuta a prendere in considerazione la disponibilità di sostanze alternative e altri fattori legittimi, quali aspetti tecnologici della produzione di alimenti e mangimi o la realizzabilità dei controlli. È pertanto opportuno stabilire norme relative a tale prescrizione.
- (7) 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***Oggetto**

1. Il presente regolamento stabilisce i principi metodologici della valutazione del rischio e delle raccomandazioni sulla gestione del rischio di cui agli articoli 6 e 7 del regolamento (CE) n. 470/2009 che l'Agenzia applica in sede di elaborazione dei pareri sugli LMR delle sostanze farmacologicamente attive che possono essere autorizzate negli alimenti di origine animale a norma di detto regolamento.

<sup>(1)</sup> GUL 152 del 16.6.2009, pag. 11.

2. I principi metodologici della valutazione del rischio sono stabiliti nell'allegato I.
3. I principi metodologici delle raccomandazioni sulla gestione del rischio sono stabiliti nell'allegato II.

#### *Articolo 2*

#### **Definizioni**

Ai fini del presente regolamento, oltre alle definizioni di cui al regolamento (CE) n. 470/2009 si applicano le seguenti definizioni:

- «principali metaboliti»: i metaboliti in una concentrazione  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{kg}$  o che rappresentano  $\geq 10 \%$  dei residui totali in un campione prelevato nella specie animale di destinazione nello studio sul metabolismo;
- «residuo marcatore»: un residuo la cui concentrazione ha un rapporto noto con la concentrazione dei residui totali in un tessuto commestibile;
- «colture starter per prodotti lattiero-caseari»: colture preparate di microorganismi, utilizzate nella fabbricazione di diversi prodotti lattiero-caseari tra cui il burro, il formaggio, lo yogurt e il latte fermentato.

#### *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 29 maggio 2018

*Per la Commissione*  
*Il presidente*  
Jean-Claude JUNCKER

---

## ALLEGATO I

**Principi metodologici della valutazione scientifica del rischio di cui all'articolo 6 del regolamento (CE) n. 470/2009**

## I. PRINCIPI GENERALI

- I.1. Le prove di sicurezza e studio dei residui per la determinazione dei limiti massimi di residui («LMR») devono essere effettuate in conformità alle disposizioni relative alla buona pratica di laboratorio («BPL») di cui alla direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>.

Se sono disponibili dati non ottenuti conformemente alla BPL, occorre esaminare il potenziale effetto di questo fattore.

- I.2. L'impiego di animali da laboratorio nelle prove di sicurezza e studio dei residui deve essere conforme alla direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(2)</sup>.
- I.3. La documentazione presentata in relazione alle prove di sicurezza e studio dei residui deve indicare il nome del laboratorio in cui tali prove sono state eseguite e deve essere firmata e datata. Le sintesi di studi non corredate dei dati grezzi non sono accettate come documentazione valida.

Nei rapporti di prova devono essere specificati chiaramente la progettazione, i metodi e lo svolgimento degli studi, il nome e le qualifiche dello sperimentatore nonché il luogo e il periodo in cui è stato condotto lo studio. Le tecniche sperimentali devono essere descritte in modo sufficientemente dettagliato da permetterne la riproducibilità e lo sperimentatore deve dimostrarne la validità. Tutte le abbreviazioni e i codici, indipendentemente dal fatto che siano o meno riconosciuti a livello internazionale, devono essere corredate di una legenda.

- I.4. Ove opportuno, tutti i risultati ottenuti dagli studi presentati devono essere valutati sulla base di un metodo statistico adeguato ed esaminati in parallelo agli altri studi disponibili. I risultati di tutti gli studi devono essere presentati in una forma tale da facilitarne il riesame.

- I.5. I rapporti di prova devono contenere le seguenti informazioni (ove opportuno):

- a) identificazione chimica della sostanza farmacologicamente attiva di prova, ivi compreso il rapporto tra isomeri e gli enantiomeri, se del caso;
- b) grado di purezza della sostanza di prova;
- c) formulazione del farmaco somministrato e metodo di preparazione della dose;
- d) stabilità, compresa la stabilità nel veicolo e nel mangime, se somministrata in tal modo;
- e) modalità di somministrazione della dose [dose (espressa in mg/kg di peso corporeo), frequenza di somministrazione e durata del trattamento];
- f) per la somministrazione della sostanza di prova per vie diverse dall'alimentazione o dall'acqua di abbeverata: le caratteristiche del veicolo, comprese le caratteristiche tossicologiche;
- g) specie, ceppo e origine degli animali sottoposti a prova, impiego di animali esenti da agenti patogeni specifici, sesso degli animali trattati, età degli animali all'inizio del dosaggio e numero di animali trattati;
- h) livelli di dose nonché via e frequenza di somministrazione (con indicazione del dosaggio in mg/kg di peso corporeo/giorno), periodo delle prove, parametri applicati e frequenza di osservazione; condizioni di allevamento zootecnico, comprese le condizioni ambientali e il consumo di alimenti e acqua (specialmente per quanto riguarda i farmaci somministrati nell'acqua potabile e/o nei mangimi);
- i) punti temporali di campionamento;
- j) descrizione dei segni di tossicità con l'indicazione del momento della comparsa, del grado e della durata (per le prove di sicurezza), se del caso;

<sup>(1)</sup> Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e 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).

<sup>(2)</sup> 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).

- k) risultati delle osservazioni cliniche, della necropsia macroscopica, dell'istopatologia e di tutti gli altri parametri esaminati (per le prove di sicurezza), se del caso;
  - l) se del caso, una stima della dose priva di effetti (avversi) osservati [*no observed (adverse) effect level*, «NO(A)EL»], del livello più basso a cui si osserva un effetto (avverso) [*lowest observed (adverse) effect level*, «LO(A)EL»] o del limite inferiore della dose di riferimento (*lower bound of the benchmark dose*, «BMDL») (per le prove di sicurezza);
  - m) peso degli animali trattati;
  - n) produzione di latte e uova (se del caso);
  - o) attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze indicate sull'etichetta (per gli studi dei residui);
  - p) prelievo, dimensione e conservazione del campione;
  - q) metodi analitici: una descrizione completa della procedura, tra cui la preparazione dei campioni analitici, gli strumenti e i dati derivati da standard, i tessuti di controllo, i tessuti fortificati e i tessuti in cui sono stati riscontrati residui; i dati di convalida del metodo analitico, compresi il limite di rivelabilità, il limite di quantificazione, la linearità entro il pertinente intervallo di concentrazioni o attorno ad esso, la stabilità, l'accuratezza, la precisione e la sensibilità alle interferenze;
  - r) i dati grezzi di tutti i risultati delle prove, compresi quelli relativi al metodo analitico utilizzato per determinare i residui nei tessuti o nei prodotti commestibili, nonché i metodi di calcolo.
- I.6. Le sostanze biologiche diverse da quelle di cui all'articolo 1, paragrafo 2, lettera a), del regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup> devono essere:
- a) soggette a un LMR normale se la sostanza biologica è analoga a una sostanza chimica in quanto potrebbe essere prodotta mediante sintesi chimica, presentando quindi criticità simili a quelle delle sostanze chimiche, e si può presumere che lasci residui allo stesso modo delle sostanze chimiche (ad esempio citochine e ormoni);
  - b) valutate caso per caso se la sostanza biologica non è analoga a una sostanza chimica in quanto è più complessa delle sostanze farmacologicamente attive ottenute per sintesi chimica e può quindi contenere molteplici tipi chimici i cui residui possono generalmente essere costituiti da cellule, aminoacidi, lipidi, carboidrati, acidi nucleici e loro prodotti di degradazione.
- I.7. Per quanto riguarda le sostanze biologiche che non sono di natura chimica, è richiesta una relazione che descrive la base scientifica della necessità di effettuare o meno una valutazione completa dell'LMR, unitamente alle seguenti informazioni:
- a) natura della sostanza biologica (ad esempio cellula, tessuto, organismo vivo o morto) e un confronto con sostanze biologiche simili alle quali è noto che i consumatori sono regolarmente esposti;
  - b) una descrizione del meccanismo di azione su cui è fondato l'effetto terapeutico delle sostanze e, se disponibili, le informazioni sulla sua potenza;
  - c) destino della sostanza nell'animale trattato (ossia se è biodisponibile, se sono previsti residui nei prodotti alimentari);
  - d) qualsiasi attività che la sostanza può avere nell'intestino umano (se i residui sono inattivi o producono effetti locali);
  - e) disponibilità sistemica dei residui in seguito alla loro ingestione da parte dei consumatori, nonché una stima dell'esposizione dei consumatori nel caso peggiore.
- Le informazioni di cui sopra devono essere valutate conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia europea per i medicinali («l'Agenzia») al fine di stabilire se è necessario effettuare una valutazione dell'LMR. Le sostanze biologiche per le quali è stato concluso che non è necessario effettuare una valutazione dell'LMR devono essere pubblicate dall'Agenzia in un elenco apposito.

<sup>(1)</sup> 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 (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 11).

- I.8. Determinati aspetti relativi ai dati da presentare a sostegno di una domanda di LMR per una sostanza da utilizzare per specie o impieghi minori possono essere limitati rispetto a quanto prescritto per una sostanza che non rientra in tale categoria. La valutazione deve essere effettuata sulla base delle prescrizioni in materia di dati stabilite negli orientamenti dell'Agenzia *Safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* (Prescrizioni in materia di dati sulla sicurezza e sui residui per i medicinali veterinari destinati alle specie minori e/o agli usi minori (MUMS)/al mercato limitato) <sup>(1)</sup>.
- I.9. I principi generali per il calcolo degli LMR per i biocidi impiegati nel settore zootecnico di cui all'articolo 10 del regolamento (CE) n. 470/2009 devono essere gli stessi utilizzati per i medicinali veterinari.
- II. FASCICOLO RELATIVO ALLA SICUREZZA
- II.1. Per la valutazione dell'LMR di sostanze che non sono state precedentemente utilizzate in specie destinate alla produzione di alimenti è richiesto un pacchetto completo di dati sulla sicurezza.
- II.2. Aniché basarsi su una relazione di studio completa commissionata dal richiedente è possibile basarsi, qualora siano disponibili, su dati pertinenti e di elevata qualità tratti dalla letteratura scientifica, nei quali siano descritti tutti i dettagli dello studio.
- II.3. La mancata presentazione di dati per gli endpoint standard deve essere oggetto di una giustificazione dettagliata.
- II.4. **Riassunto dettagliato e critico**
- II.4.1. È richiesto un riassunto dettagliato e critico del fascicolo relativo alla sicurezza.
- II.4.2. Il riassunto dettagliato e critico deve:
- contenere una posizione chiara sull'adeguatezza dei dati presentati, alla luce delle attuali conoscenze scientifiche;
  - contenere un'introduzione in cui sono descritte le modalità di impiego effettive o proposte della sostanza in esame nel settore zootecnico e un riassunto di altre eventuali esperienze di impiego;
  - esaminare in quale misura la sostanza in esame è simile ad altre sostanze note che possono essere pertinenti per la valutazione;
  - riguardare tutte le prescrizioni standard in materia di dati, come stabilito nel regolamento di esecuzione (UE) 2017/12 della Commissione <sup>(2)</sup>, nonché offrire una valutazione critica degli studi sperimentali disponibili e un'interpretazione dei risultati;
  - fornire una giustificazione scientifica in caso di omissione di studi descritti nella presente sezione;
  - esaminare la necessità di studi complementari;
  - fornire una descrizione e una spiegazione dei principali risultati di ciascuno studio. È necessario esaminare i seguenti aspetti: specie animale utilizzata, numero di animali utilizzati, vie di somministrazione, dosaggi, durata del trattamento, esposizione raggiunta, risposta dose-correlata, natura degli effetti negativi (comparsa e durata, dose-dipendenza e reversibilità ed eventuali differenze legate alla specie o al sesso), relazioni note struttura/attività pertinenti e pertinenza dei risultati per i consumatori umani;
  - fornire una giustificazione per quanto riguarda la NO(A)EL, il LO(A)EL o il BMDL proposti per ciascuno studio;
  - riassumere ed esaminare la pertinente letteratura scientifica, comprese le relazioni di valutazioni effettuate da altri organismi scientifici [quali l'Autorità europea per la sicurezza alimentare («EFSA»), l'Agenzia europea per le sostanze chimiche («ECHA») e il comitato congiunto di esperti sugli additivi alimentari («JECFA») dell'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura («FAO») e dell'Organizzazione mondiale della sanità («OMS»)]. Se sono utilizzati riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata, devono essere soddisfatte, per quanto possibile, tutte le prescrizioni di cui al punto I.5;

<sup>(1)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> 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 (GU L 4 del 7.1.2017, pag. 1).

- j) contenere informazioni sulla qualità dei lotti di sostanze di prova utilizzate negli studi sulla sicurezza. Devono essere indicati eventuali collegamenti tra i risultati e la qualità delle sostanze di prova e/o dei medicinali. Se necessario, deve essere presentata una valutazione critica delle impurezze presenti nell'ingrediente attivo nonché informazioni sui loro potenziali effetti biologici. Devono essere esaminate le conseguenze di qualsiasi differenza di chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra la sostanza utilizzata per gli studi sulla sicurezza e il prodotto da immettere in commercio;
- k) esaminare la conformità degli studi presentati alla BPL;
- l) esaminare eventuali carenze nella progettazione e nello svolgimento degli studi e nella loro documentazione, facendo riferimento agli orientamenti pubblicati dell'Agenzia e ad altri orientamenti. Devono essere evidenziate eventuali differenze rispetto agli orientamenti applicabili e deve esserne esaminato e giustificato scientificamente l'impatto;
- m) indicare se tali studi siano stato condotti su animali da laboratorio e se siano stati svolti in conformità alla direttiva 2010/63/UE;
- n) fornire una giustificazione in merito alla selezione di NO(A)EL o BMDL critici e il calcolo della dose giornaliera ammissibile («DGA»), motivando la selezione dei fattori di incertezza. Se non viene proposta alcuna DGA o se viene selezionato un valore tossicologico di riferimento alternativo è richiesta una giustificazione dettagliata al riguardo.

II.4.3. Gli allegati del riassunto dettagliato e critico devono contenere:

- a) l'elenco dei riferimenti: deve essere fornito un elenco di tutti i riferimenti in conformità alle norme riconosciute a livello internazionale. I riferimenti stessi devono essere inseriti nel dossier;
- b) relazioni di studio: devono essere forniti riassunti delle relazioni di studio sotto forma di tabelle. Il dossier deve inoltre contenere una serie completa delle relazioni di studio.

## II.5. **Identificazione precisa della sostanza oggetto della domanda**

II.5.1. I dati devono dimostrare che la sostanza è stata identificata e caratterizzata in modo preciso al fine di garantire che la sostanza utilizzata negli studi sulla sicurezza rispecchi la sostanza da utilizzare sul campo.

II.5.2. I lotti impiegati negli studi sulla sicurezza devono essere identificati e devono essere fornite specifiche adeguate, anche in materia di purezza (concentrazioni di impurezze), rapporti tra isomeri ed enantiomeri, solubilità e qualsiasi altro fattore che possa influire sull'attività della sostanza.

II.5.3. Le informazioni sulle proprietà chimiche e fisico-chimiche della sostanza possono consentire di individuare e/o affrontare criticità in base alle proprietà note delle sostanze con proprietà chimiche e fisico-chimiche simili.

## II.6. **Farmacologia**

### II.6.1. *Farmacodinamica*

II.6.1.1. I dati provenienti dagli studi farmacodinamici devono essere intesi a consentire l'identificazione e la caratterizzazione delle modalità/dei meccanismi di azione su cui sono fondati gli effetti terapeutici desiderati nonché le modalità/i meccanismi di azione su cui sono fondati gli effetti negativi/collaterali. Tali studi devono essere progettati caso per caso, tenendo conto delle informazioni disponibili in merito alle probabili azioni farmacologiche della sostanza.

II.6.1.2. Occorre prestare particolare attenzione agli effetti farmacodinamici della sostanza che possono presentarsi a dosi inferiori a quelle richieste per produrre effetti tossicologici, tenendo conto della necessità di calcolare una DGA farmacologica.

II.6.1.3. Gli studi pertinenti per determinare una DGA farmacologica devono identificare o caratterizzare la modalità di azione, la relazione dose-risposta e, ove possibile, individuare una NOEL o un BMDL; essi devono inoltre essere utilizzati come punto di partenza per calcolare una DGA farmacologica. I dati più utili per individuare una NOEL o un BMDL farmacologici sono di norma quelli (adeguati) ottenuti da studi condotti sull'uomo, ad esempio per le sostanze con una storia di impiego nella medicina umana. Devono essere seguiti gli orientamenti pubblicati dall'Agenzia per quanto riguarda la determinazione della DGA farmacologica <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (Approccio per stabilire una dose giornaliera ammissibile farmacologica) (DGA) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).

- II.6.1.4. I dati sugli effetti farmacodinamici di una sostanza devono:
- consentire di identificare/caratterizzare la modalità/il meccanismo di azione della sostanza;
  - consentire la caratterizzazione della relazione dose-risposta per i pertinenti endpoint farmacologici;
  - fornire informazioni in merito ai potenziali effetti tossici della sostanza in base alla conoscenza di effetti noti di altre sostanze con proprietà farmacodinamiche simili;
  - facilitare la comprensione dei meccanismi su cui si fondano gli effetti negativi osservati negli studi tossicologici;
  - fornire, in determinati casi, informazioni sulla pertinenza per gli esseri umani degli effetti osservati negli animali da laboratorio.
- II.6.1.5. Se non sono forniti dati farmacodinamici, deve esserne giustificata scientificamente l'assenza ed esaminato l'impatto.
- II.6.1.6. Se non è calcolata alcuna DGA farmacologica, deve esserne giustificata scientificamente l'assenza.
- II.6.2. *Farmacocinetica*
- II.6.2.1. Le indagini farmacocinetiche devono fornire informazioni sull'assorbimento della sostanza, sulla sua distribuzione e persistenza nei tessuti, sul suo metabolismo e sulla sua escrezione. Negli studi farmacocinetici la principale via di somministrazione deve essere quella orale, poiché questo è il canale attraverso il quale i consumatori sono esposti.
- II.6.2.2. I metaboliti prodotti nella specie animale da laboratorio devono essere confrontati con quelli osservati nella specie animale di destinazione, in linea con gli orientamenti forniti nel quadro della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari («VICH») - VICH GL47: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* (VICH GL47: Studi per valutare il metabolismo e la cinetica dei residui dei farmaci veterinari negli animali destinati alla produzione di alimenti: studi metabolici comparativi condotti su animali da laboratorio) <sup>(1)</sup>.
- II.6.2.3. I dati farmacocinetici ottenuti da studi condotti su animali da laboratorio devono essere utilizzati per modellare il destino della sostanza ingerita dall'uomo.
- II.6.2.4. I dati farmacocinetici ottenuti con animali da laboratorio devono essere utilizzati anche al fine di stabilire se anche gli animali da laboratorio utilizzati per le prove di sicurezza producono i metaboliti che i consumatori ingeriranno attraverso i prodotti alimentari di origine animale. In tal modo è possibile determinare la pertinenza degli effetti tossicologici e delle NO(A)EL o dei BMDL ottenuti negli studi tossicologici. Se gli animali da laboratorio producono gli stessi metaboliti prodotti dall'animale destinato alla produzione di alimenti, gli animali da laboratorio devono essere considerati essi stessi esposti ai metaboliti che consumerebbe l'uomo. Questo è normalmente considerato come prova del fatto che la sicurezza dei metaboliti è stata adeguatamente valutata negli studi tossicologici. Se i metaboliti prodotti dalla specie animale di destinazione non sono prodotti nel corso di studi svolti su animali da laboratorio, può essere necessario condurre studi sulla sicurezza utilizzando i principali metaboliti prodotti nell'animale di destinazione.
- II.6.2.5. I dati farmacocinetici possono anche contribuire a spiegare risultati insoliti ottenuti negli studi di tossicità, quali un'apparente mancanza di dose-risposta quando il farmaco non è ben assorbito.
- II.6.3. *Tossicologia*
- II.6.3.1. Principi generali
- II.6.3.1.1. Gli studi su animali devono essere condotti tramite somministrazione per via orale, poiché questo è il canale di esposizione del consumatore.
- II.6.3.1.2. Gli studi su animali devono essere svolti su ceppi prestabiliti di animali da laboratorio per i quali sono disponibili dati storici. Ciascuna sostanza deve essere sottoposta a prova nella specie e nel ceppo di animali che costituiscono il modello migliore in relazione ai suoi effetti nell'uomo.

<sup>(1)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.1.3. La sostanza da sottoporre a prova deve essere la sostanza attiva. Tuttavia, se i residui negli alimenti ottenuti da animali trattati contengono quantità significative di un metabolita che la specie animale da laboratorio non produce, può essere necessario valutare separatamente la tossicità del metabolita.
- II.6.3.1.4. Deve essere applicato il documento *VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* (VICH GL33: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: approccio generale alle prove) <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.2. Tossicità per somministrazione unica, se disponibile
- II.6.3.2.1. Gli studi di tossicità acuta possono essere stati effettuati per motivi diversi dalla valutazione della sicurezza dei consumatori (ad esempio per la valutazione della sicurezza di un prodotto per gli utilizzatori) o possono essere stati descritti nella letteratura pubblicata. Le relazioni di tali studi devono essere presentate come parte integrante del fascicolo relativo alla sicurezza.
- II.6.3.2.2. Se disponibili, devono essere forniti dati di tossicità acuta che possano contribuire al quadro generale del profilo tossicologico della sostanza ed evidenziare effetti da monitorare in studi a più lungo termine.
- II.6.3.3. Tossicità a dose ripetuta
- II.6.3.3.1. *Prove di tossicità orale per somministrazione ripetuta di dosi (90 giorni)*
- II.6.3.3.1.1. Devono essere forniti dati ottenuti da studi della tossicità orale per somministrazione ripetuta di dosi (90 giorni) sia per una specie di roditori che per una specie di non roditori, insieme a una giustificazione della scelta delle specie, tenendo conto di eventuali dati disponibili circa il metabolismo della sostanza negli animali e nell'uomo.
- II.6.3.3.1.2. I dati ottenuti dagli studi sulle prove di tossicità orale per somministrazione ripetuta di dosi devono:
- consentire di valutare i cambiamenti funzionali e morfologici dovuti alla somministrazione ripetuta delle sostanze di prova e il modo in cui tali cambiamenti sono correlati alla dose;
  - consentire la fissazione di una NO(A)EL, un LO(A)EL o un BMDL;
  - orientare la scelta dei livelli di dose per gli studi di tossicità cronica nonché la scelta della specie più idonea per tali studi.
- II.6.3.3.1.3. Devono essere seguiti gli orientamenti per la progettazione di studi per somministrazione ripetuta di dosi (90 giorni) di cui al documento *VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* [VICH GL31: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: prove di tossicità per somministrazione ripetuta di dosi (90 giorni)] <sup>(2)</sup>. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- II.6.3.3.1.4. Deve essere giustificata scientificamente anche l'assenza di studi della tossicità orale per somministrazione ripetuta di dosi (90 giorni) nei roditori e nei non roditori e deve essere esaminato l'impatto di tale assenza.
- II.6.3.3.2. *Prove di tossicità (cronica) per somministrazione ripetuta di dosi*
- II.6.3.3.2.1. Le prove di tossicità cronica devono essere svolte almeno su una specie. Tale specie deve essere la più idonea, scelta in base a tutti i dati scientifici disponibili, compresi i risultati degli studi di 90 giorni; la specie generalmente utilizzata è il ratto.
- II.6.3.3.2.2. I dati ottenuti dalle prove di tossicità orale cronica devono consentire di:
- valutare i cambiamenti funzionali e morfologici dovuti alla somministrazione ripetuta delle sostanze di prova e il modo in cui tali cambiamenti sono correlati alla dose;
  - determinare una NO(A)EL, un LO(A)EL o un BMDL.

<sup>(1)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).



- II.6.3.3.2.3. Devono essere seguiti gli orientamenti per la progettazione di studi della tossicità orale (cronica) per somministrazione ripetuta di dosi di cui al documento *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* [VICH GL37: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: prove di tossicità (cronica) per somministrazione ripetuta di dosi] <sup>(1)</sup>. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- II.6.3.3.2.4. Se non viene fornito alcuno studio della tossicità (cronica) per somministrazione ripetuta di dosi, deve esserne giustificata scientificamente l'assenza ed esaminato l'impatto.
- II.6.3.4. Tolleranza nelle specie di destinazione, se disponibile
- II.6.3.4.1. Ai fini della valutazione della sicurezza dei consumatori non sono richiesti dati sulla tolleranza nelle specie di destinazione. Tuttavia, se ottenuti o riportati nella letteratura pubblicata, i dati pertinenti devono essere presentati come parte integrante del fascicolo relativo alla sicurezza.
- II.6.3.4.2. Se disponibili, devono essere forniti dati sulla tolleranza nella specie di destinazione che possano contribuire al quadro generale del profilo tossicologico della sostanza ed evidenziare effetti da monitorare negli studi di tossicità.
- II.6.3.5. Tossicità riproduttiva, compresa la tossicità sullo sviluppo
- II.6.3.5.1. *Studio sulla funzionalità riproduttiva*
- II.6.3.5.1.1. Devono essere svolte prove generali di tossicità riproduttiva almeno su una specie; la specie generalmente utilizzata è il ratto. Deve essere utilizzata la somministrazione per via orale.
- II.6.3.5.1.2. Le prove sulla funzionalità riproduttiva devono mirare a individuare e caratterizzare gli effetti negativi della sostanza di prova sulla capacità riproduttiva degli adulti esposti, nonché sul normale sviluppo della progenie.
- II.6.3.5.1.3. Le prove devono individuare gli eventuali effetti sulla capacità riproduttiva maschile e femminile, quali funzione delle gonadi, ciclo estrale, comportamento in fase di accoppiamento, concepimento, parto, allattamento e svezzamento, nonché crescita e sviluppo della prole. Questi studi possono inoltre fornire informazioni in merito agli effetti negativi sullo sviluppo quali la teratogenesi.
- II.6.3.5.1.4. Se i dati indicano la presenza di effetti sullo sviluppo del sistema nervoso centrale, possono essere necessarie indagini specifiche su tali effetti, ad esempio attraverso la valutazione dei risultati di altre prove (si veda la sezione II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. I dati devono consentire la determinazione di una NO(A)EL, un LO(A)EL o un BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Devono essere seguiti gli orientamenti per la progettazione di prove di tossicità per la riproduzione di cui al documento *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* (VICH GL22: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: prove sulla riproduzione) <sup>(2)</sup>. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- II.6.3.5.1.7. Se non viene fornito alcuno studio di tossicità per la riproduzione, deve esserne giustificata scientificamente l'assenza ed esaminato l'impatto.
- II.6.3.5.2. *Studio della tossicità sullo sviluppo*
- II.6.3.5.2.1. L'obiettivo degli studi della tossicità sullo sviluppo deve consistere nel rilevare eventuali effetti negativi sulla femmina gravida e sullo sviluppo dell'embrione e del feto a seguito dell'esposizione, dall'impianto e durante tutto il periodo di gestazione. Tali effetti possono comprendere l'aumentata tossicità nelle femmine gravide, il decesso dell'embrione o del feto, la crescita alterata del feto, anomalie strutturali e del feto.
- II.6.3.5.2.2. Se nel ratto vengono osservati chiari segni di teratogenicità non è necessario effettuare un altro studio su una seconda specie, ad eccezione dei casi in cui la revisione di tutti gli studi principali indichi che la DGA sarebbe basata sullo studio della teratogenicità nel ratto. Sono previste prove su una seconda specie (di norma il coniglio) se nel ratto non sono stati rilevati segni di teratogenicità o risultati ambigui.

<sup>(1)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.5.2.3. Gli orientamenti relativi all'approccio alle prove di tossicità sullo sviluppo sono descritti nel documento *VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* (VICH GL32: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: prove di tossicità sullo sviluppo) <sup>(1)</sup>. Il documento prevede un approccio graduale in base al quale le prove devono essere inizialmente effettuate su una sola specie (ratto). Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- II.6.3.5.2.4. Gli studi devono essere effettuati utilizzando la somministrazione per via orale.
- II.6.3.5.2.5. I dati devono consentire la determinazione di una NO(A)EL, un LO(A)EL o un BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Se non viene fornito alcuno studio di tossicità sullo sviluppo, deve esserne giustificata scientificamente l'assenza ed esaminato l'impatto.
- II.6.3.6. Genotossicità
- II.6.3.6.1. Nella maggior parte dei casi la sostanza da sottoporre a prova è solo il composto progenitore. In alcuni casi può essere tuttavia necessario sottoporre a prova separatamente anche uno o più dei principali metaboliti, ad esempio nel caso in cui uno dei principali metaboliti prodotti nelle specie di destinazione non è prodotto nelle specie animali da laboratorio.
- II.6.3.6.2. Il documento *VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* (VICH GL23: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: prove di genotossicità) <sup>(2)</sup> individua una batteria standard di prove raccomandate per esaminare il potenziale genotossico di una sostanza. La batteria standard comprende prove volte a rilevare effetti mutageni, clastogeni e aneugenici. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- II.6.3.6.3. I risultati delle prove di genotossicità devono essere utilizzati per valutare se una sostanza possa provocare danni genetici che possono essere trasferiti da una cellula madre alle cellule figlie attraverso effetti diretti o indiretti sull'acido desossiribonucleico («DNA»).
- II.6.3.6.4. L'esposizione a determinate sostanze genotossiche è notoriamente associata alla carcinogenesi e, di conseguenza, risultati chiaramente positivi nelle prove di genotossicità devono essere considerati un'indicazione della probabile cancerogenicità della sostanza. Inoltre, poiché le mutazioni delle cellule germinali sono notoriamente associate a malattie, risultati chiaramente positivi nelle prove di genotossicità devono essere considerati un'indicazione del fatto che la sostanza può provocare malattie ereditarie (tossicità riproduttiva).
- II.6.3.6.5. Nei medicinali per animali destinati alla produzione di alimenti non deve essere accettato l'impiego deliberato di sostanze genotossiche che interagiscono direttamente con il DNA.
- II.6.3.6.6. I risultati delle prove di genotossicità devono contribuire a valutare la necessità di dati sulla cancerogenicità. Altri fattori di cui si deve tenere conto nel determinare la necessità di dati sulla cancerogenicità sono l'esistenza di allerte strutturali pertinenti e la presenza di risultati preneoplastici nelle prove di tossicità a dose ripetuta.
- II.6.3.6.7. Negli animali destinati alla produzione di alimenti l'impiego di una sostanza che provoca direttamente risultati chiaramente positivi nelle prove di genotossicità può essere accettato solo se è stato dimostrato che i risultati delle prove di genotossicità non sono pertinenti per il consumatore, ad esempio dimostrando l'assenza di neoplasie attraverso i risultati di studi di cancerogenicità. Sono inoltre necessari dati meccanicistici al fine di dimostrare che il meccanismo alla base della genotossicità osservata non è pertinente per il consumatore.
- II.6.3.6.8. In mancanza di dati che dimostrino che la genotossicità osservata non è pertinente per il consumatore, risultati chiaramente positivi consentono di concludere che non è possibile stabilire una DGA e che la sostanza non è idonea all'impiego in specie destinate alla produzione di alimenti.
- II.6.3.6.9. Risultati chiaramente negativi ottenuti attraverso una batteria standard di prove di genotossicità consentono di concludere che la sostanza non è genotossica.
- II.6.3.6.10. Se dai test di genotossicità emergono risultati ambigui, deve essere valutata la necessità di effettuare ulteriori prove tenendo conto della forza probante dei dati disponibili.

<sup>(1)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37))

<sup>(2)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.6.11. In generale la genotossicità dei principali metaboliti si considera adeguatamente esaminata attraverso gli studi effettuati sulla sostanza madre. Tuttavia, se uno dei principali metaboliti è prodotto nelle specie di destinazione ma non nelle specie animali da laboratorio, può non essere possibile trarre conclusioni in merito alla genotossicità dei residui senza disporre di ulteriori dati generati utilizzando il metabolita in questione.
- II.6.3.6.12. In linea di principio, non è richiesta l'identificazione dei metaboliti secondari.
- II.6.3.6.13. I metaboliti secondari sono metaboliti presenti a livelli inferiori a 100 µg/kg o che rappresentano meno del 10 % dei residui totali, secondo quanto indicato nel documento *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* (VICH GL46: Studi per valutare il metabolismo e la cinetica dei residui dei farmaci veterinari negli animali destinati alla produzione di alimenti: studio sul metabolismo per determinare la quantità e identificare la natura dei residui) <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.6.14. Se la struttura di un metabolita secondario è nota o ipotizzabile e se tale metabolita interagisce o si prevede che interagisca direttamente con il DNA, deve essere esaminato il potenziale rischio per i consumatori. Devono essere forniti dati che confermino che il suo livello è sufficientemente basso da essere considerato praticamente sicuro, vale a dire che il livello deve essere sufficientemente basso da garantire che l'aumento del rischio di cancro che risulterebbe dall'esposizione dei consumatori alla sostanza sarebbe inferiore a 1 su 10<sup>6</sup>. Questo obiettivo deve essere raggiunto utilizzando dati chimici specifici o, in mancanza di tali dati, utilizzando la nozione di soglia di allarme tossicologico («TTC») che offre un approccio per quantificare il rischio associato a una data esposizione a una sostanza. Devono essere seguiti gli orientamenti pubblicati dall'EFSA e dall'OMS per quanto riguarda l'approccio basato sulla TTC <sup>(2)</sup>.
- II.6.3.6.15. Analogamente, se si teme che un metabolita secondario presente negli alimenti di origine animale sia ulteriormente metabolizzato nel consumatore, producendo una sostanza reattiva con il DNA, devono essere forniti dati comprovanti che l'esposizione dei consumatori avviene a livelli sufficientemente bassi da essere considerati praticamente sicuri.
- II.6.3.6.16. Per tali sostanze (metaboliti secondari potenzialmente genotossici prodotti nell'animale di destinazione o nel consumatore umano), il livello dei residui presenti negli alimenti di origine animale deve comportare un'esposizione dei consumatori inferiore alla TTC in ogni punto temporale successivo all'inizio del trattamento. Poiché non si può escludere la possibilità di esposizione prima della fine del tempo di attesa, e alla luce dei gravi effetti non basati su un livello di soglia, non è sufficiente dimostrare la deplezione a livelli conformi alla TTC nel punto temporale in cui i residui sono al di sotto degli LMR proposti.
- II.6.3.6.17. Se più di un metabolita secondario è reattivo con il DNA, in mancanza di dati che provino il contrario si deve ipotizzare che tutte le sostanze reattive con il DNA abbiano la medesima modalità di azione. Di conseguenza, il livello totale di sostanze reattive con il DNA (additività di dose) deve essere confrontato con la TTC.
- II.6.3.6.18. Si può ipotizzare che le sostanze e i metaboliti che possono causare il cancro attraverso meccanismi diversi da un'interazione diretta con il DNA abbiano meccanismi di azione basati sul livello di soglia. Se tali sostanze devono essere impiegate nei medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, devono essere stabiliti valori di NO(A)EL o BMDL per i pertinenti effetti attraverso studi adeguatamente fondati.
- II.6.3.7. Cancerogenicità
- II.6.3.7.1. *Criteri per la selezione delle sostanze per le prove di cancerogenicità*
- II.6.3.7.1.1. Il documento *VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* (VICH GL28: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: prove di cancerogenicità) <sup>(3)</sup> fornisce orientamenti in merito ai fattori di cui tenere conto nel determinare la necessità di effettuare prove di cancerogenicità e quali prove vadano effettuate. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.

<sup>(1)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> *Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree* [Riesame dell'approccio basato sulla soglia di allarme tossicologico (TTC) e sviluppo di un nuovo albero decisionale TTC] (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

<sup>(3)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.7.1.2. Ove si ritenga opportuno effettuare prove di cancerogenicità, la prescrizione standard deve prevedere uno studio di due anni sui ratti e uno studio di 18 mesi sui topi sebbene, con una giustificazione adeguata, possano essere accettati dati ottenuti da una sola specie di roditori.
- II.6.3.7.1.3. L'impiego di agenti cancerogeni genotossici nei medicinali per animali destinati alla produzione di alimenti non deve essere accettato.
- II.6.3.7.1.4. Negli animali destinati alla produzione di alimenti l'impiego di una sostanza che determina risultati positivi nelle prove di cancerogenicità può essere accettato solo se è dimostrato che i dati sulla cancerogenicità non sono pertinenti per il consumatore (ad esempio, se il tipo di tumore osservato è notoriamente non pertinente per gli esseri umani) o se è dimostrato che la cancerogenicità è il risultato di un meccanismo di azione dipendente da un livello di soglia. In quest'ultimo caso occorre stabilire una NO(A)EL o un BMDL per la cancerogenicità.
- II.6.3.7.1.5. Se non sono effettuate prove di cancerogenicità, l'assenza di tali dati deve essere giustificata scientificamente e deve essere esaminato l'impatto di tale assenza.
- II.6.4. *Altre prescrizioni*
- II.6.4.1. Principi generali
- II.6.4.1.1. La necessità di dati sulla sicurezza che affrontino altri eventuali effetti deve essere determinata caso per caso. La necessità di effettuare prove supplementari è esaminata nel documento VICH GL33.
- II.6.4.1.2. I fattori di cui tenere conto in sede di valutazione della necessità di tali dati comprendono:
- la struttura della sostanza e la sua somiglianza con sostanze dagli effetti tossicologici noti;
  - la classe della sostanza e le proprietà tossicologiche note di altre sostanze nella stessa classe;
  - la modalità di azione della sostanza;
  - eventuali effetti osservati nel corso di normali studi di tossicità che giustifichino ulteriori indagini (ad esempio immunotossicità, neurotossicità o una disfunzione endocrina);
  - l'esistenza di letteratura pubblicata che evidenzii risultati pertinenti, compresa la letteratura relativa agli effetti osservati negli esseri umani esposti alla sostanza.
- II.6.4.2. Studi speciali (ad esempio immunotossicità, neurotossicità)
- II.6.4.2.1. *Immunotossicità*
- II.6.4.2.1.1. Se nel corso di studi a dose ripetuta o di altri studi di tossicità vengono osservati effetti rilevanti (ad esempio alterazioni del peso e/o del tessuto degli organi linfoidi nonché alterazioni nelle cellule dei tessuti linfoidi, del midollo osseo o dei leucociti periferici), può essere necessario effettuare ulteriori prove di funzionalità. Lo sperimentatore deve giustificare la natura delle eventuali ulteriori prove, tenendo conto delle osservazioni effettuate in altri studi di tossicità.
- II.6.4.2.1.2. Per alcune classi di sostanze (quali gli antibiotici beta-lattamici), note per la loro capacità di provocare reazioni (allergiche) di ipersensibilità negli individui sensibili, devono essere forniti dati sui livelli di esposizione che sono stati associati alle reazioni di ipersensibilità.
- II.6.4.2.1.3. Devono essere forniti dettagli in relazione a tutti gli studi immunologici effettuati con la sostanza nell'ambito di ogni aspetto della valutazione (ad esempio prove di sensibilizzazione effettuate per la sicurezza degli utilizzatori o studi sull'efficacia effettuati su sostanze immunomodulatrici). Devono essere inoltre fornite eventuali segnalazioni di effetti negativi nell'uomo.
- II.6.4.2.1.4. Nel determinare la DGA tossicologica o un limite alternativo si deve tenere conto dei dati ottenuti da tali studi.
- II.6.4.2.2. *Neurotossicità, neurotossicità sullo sviluppo e neurotossicità ritardata*
- II.6.4.2.2.1. Se gli studi a dose ripetuta indicano che possono sussistere criticità pertinenti è necessario effettuare prove di neurotossicità.

- II.6.4.2.2.2. Devono essere sottoposte a prove di neurotossicità anche le sostanze che, nel corso di altre prove tossicologiche, sono risultate all'origine di cambiamenti istologici, biofisici o biochimici del sistema nervoso o cambiamenti neurocomportamentali. Le proprietà fisico-chimiche, le informazioni sulla relazione struttura/attività e gli effetti negativi registrati nell'uomo possono fornire ulteriori indicazioni sulla necessità di effettuare prove di neurotossicità.
- II.6.4.2.2.3. Le prove di neurotossicità devono essere effettuate tramite somministrazione per via orale e devono rispettare le indicazioni di cui al documento dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici («OCSE») *Guidelines for the Testing of Chemicals - Test Guideline 424* (Linee guida per le prove sulle sostanze chimiche - Linee guida per le prove n. 424) <sup>(1)</sup> sulla metodologia da utilizzare negli studi di neurotossicità nei roditori. Tale studio può essere effettuato come studio a sé stante o può essere integrato in altri studi di tossicità a dose ripetuta.
- II.6.4.2.2.4. Benché il documento dell'OCSE *Test Guideline 424* non esamini specificamente gli effetti sull'attività dell'acetil-colinesterasi, tale endpoint deve essere inserito in tutti gli studi di tossicità a dose ripetuta su sostanze specifiche se si ha la certezza o si sospetta che presentino tale attività (ad esempio gli organofosfati o i carbammati). Le prove per rivelare l'inibizione della colinesterasi devono comprendere almeno misurazioni nel cervello e negli eritrociti.
- II.6.4.2.2.5. Se è stato dimostrato che una sostanza causa neuropatologie o neurotossicità negli adulti o è all'origine di altri tipi di tossicità che indicano un interessamento del sistema nervoso in una delle fasi dello sviluppo, può essere necessario effettuare prove di neurotossicità sullo sviluppo. In tal caso deve essere applicato il documento dell'OCSE *Test Guideline 426* <sup>(2)</sup>, che fornisce indicazioni in merito alla metodologia da utilizzare negli studi di neurotossicità sullo sviluppo. Anche lo studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione (*OECD Test Guideline 443* <sup>(3)</sup>) prevede prove di neurotossicità sullo sviluppo.
- II.6.4.2.2.6. Gli organofosfati devono essere oggetto di prove di neurotossicità ritardata su galline; tali prove devono integrare la misurazione della esterasi bersaglio per la neuropatia (*neuropathy target esterase*, «NTE») nel tessuto cerebrale. Si deve tenere conto sia dell'esposizione unica (*OCSE Test Guideline 418* <sup>(4)</sup>) sia dell'esposizione ripetuta (*OCSE Test Guideline 419* <sup>(5)</sup>). Mentre gli studi mediante somministrazione unica effettuati conformemente al metodo di cui al documento *OECD Test Guideline 418* possono consentire di individuare solo un effetto di neurotossicità ritardata, gli studi a dose ripetuta (*OCSE Test Guideline 419*) possono consentire di identificare una NO(A)EL o un BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Gli studi di neurotossicità devono consentire di stabilire valori di NO(A)EL, LO(A)EL o BMDL di cui si deve tenere conto nel determinare la DGA tossicologica o un limite alternativo.
- II.6.4.3. Proprietà microbiologiche dei residui
- II.6.4.3.1. *Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo*
- II.6.4.3.1.1. Le sostanze con attività antimicrobica possono provocare effetti antimicrobici sulla flora intestinale dell'uomo a dosi inferiori a quelle che sono risultate essere all'origine di tossicità nelle prove di tossicità. Per tali sostanze deve essere stabilita una DGA microbiologica in linea con il documento *VICH GL36: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* (*VICH GL36: Studi per valutare la sicurezza dei residui di farmaci veterinari negli alimenti destinati al consumo umano: approccio generale per stabilire una DGA microbiologica*) <sup>(6)</sup>.
- II.6.4.3.1.2. I dati devono essere utilizzati per il calcolo di una DGA microbiologica.
- II.6.4.3.1.3. I rischi derivanti dai residui devono essere chiaramente distinti dagli eventuali rischi per la salute pubblica connessi con l'ingestione di alimenti di origine animale che contengono batteri resistenti selezionati a seguito della pressione esercitata da una terapia antimicrobica.

<sup>(1)</sup> *OECD Test No. 424: Neurotoxicity Study in Rodents* ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents\\_9789264071025-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en)).

<sup>(2)</sup> *OECD Test No. 426: Developmental Neurotoxicity Study* ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study\\_9789264067394-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en)).

<sup>(3)</sup> *OECD Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study* ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study\\_9789264185371-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)).

<sup>(4)</sup> *OECD Test No. 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](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en)).

<sup>(5)</sup> *OECD Test No. 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](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en)).

<sup>(6)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.4.3.1.4. Come descritto nel documento VICH GL36, ai fini della determinazione di una DGA microbiologica devono essere considerati i due seguenti endpoint di pericolo:
- interruzione della barriera contro la colonizzazione. Il primo endpoint di pericolo deve esaminare se l'ingestione di residui di sostanze attive ad attività antimicrobica negli alimenti di origine animale costituisca un rischio per la salute umana derivante dall'interruzione della funzione di barriera esercitata dalla normale flora intestinale nei confronti della colonizzazione;
  - aumento della popolazione di batteri resistenti. Il secondo endpoint di pericolo deve esaminare se l'ingestione di residui di sostanze ad attività antimicrobica costituisca un rischio per la salute umana derivante da un aumento della popolazione di batteri resistenti dovuto all'acquisizione di resistenza da parte di batteri precedentemente sensibili o a un relativo aumento della proporzione di organismi meno sensibili.
- II.6.4.3.1.5. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- II.6.4.3.1.6. Se non vengono effettuate prove per valutare gli effetti sulla flora intestinale dell'uomo, l'assenza di tali dati deve essere giustificata scientificamente e deve esserne esaminato l'impatto.
- II.6.4.4. Osservazioni sull'uomo
- II.6.4.4.1. Devono essere forniti tutti i dati disponibili in relazione agli effetti sulla salute umana osservati dopo l'esposizione alla sostanza. Tali dati possono riguardare l'esposizione intenzionale dell'uomo (ad esempio, quando la sostanza è impiegata nella medicina umana) o l'esposizione involontaria (ad esempio, segnalazioni di esposizione professionale) e possono provenire da studi epidemiologici, farmacologici, tossicologici o clinici.
- II.6.4.4.2. I dati relativi all'esposizione dell'uomo possono fornire ulteriori informazioni utili sul profilo tossicologico complessivo della sostanza, come pure offrire informazioni sulla sensibilità comparata dell'uomo e degli animali, anche se non possono essere utilizzati per il calcolo della DGA. In alcuni casi tali dati possono essere utili per sostenere le argomentazioni relative alla pertinenza (o meno) di alcuni risultati ottenuti negli animali da laboratorio.
- II.6.5. *Risultati di altri organismi scientifici dell'UE o internazionali*
- II.6.5.1. Devono essere indicate le pertinenti valutazioni di sicurezza della sostanza effettuate da altri organismi scientifici dell'UE o internazionali, tra cui l'EFSA, l'ECHA, il JECFA e le riunioni congiunte FAO/OMS sui residui di pesticidi (*Joint Meetings on Pesticide Residues*, «JMPR»), unitamente alle conclusioni raggiunte.
- II.6.6. *Determinazione di una DGA o di un limite alternativo*
- II.6.6.1. Determinazione di una DGA
- In generale, la DGA deve essere calcolata in base a dati farmacologici, tossicologici e microbiologici sebbene, ove esistano dati adeguati sull'uomo, essa possa essere calcolata partendo da tale base.
- II.6.6.1.1. *Calcolo della DGA tossicologica*
- II.6.6.1.1.1. La DGA tossicologica deve essere calcolata dividendo la NO(A)EL/il BMDL tossicologico selezionato per un fattore di incertezza, al fine di tenere conto della possibile variazione interspecie (vale a dire le differenze di sensibilità tra l'uomo e gli animali da laboratorio) e intraspecie (vale a dire le differenze di sensibilità all'interno della popolazione umana). Il fattore di incertezza può essere adeguato per tener conto di altre incertezze, se del caso (si veda sotto).
- II.6.6.1.1.2. La formula utilizzata per determinare la DGA tossicologica è la seguente:
- $$\text{DGA (mg/kg di peso corporeo/giorno)} = \text{NO(A)EL o BMDL (mg/kg di peso corporeo/giorno)} \text{ diviso per il fattore di incertezza}$$
- II.6.6.1.1.3. La scelta della NO(A)EL o del BMDL e del fattore di incertezza deve essere giustificata.
- II.6.6.1.1.4. Salvo se altrimenti giustificato, la DGA tossicologica deve essere calcolata in base al valore di NO(A)EL o di BMDL più basso osservato nella specie più sensibile nel corso degli studi tossicologici. In talune circostanze può essere possibile fornire una giustificazione per l'utilizzo di un punto di partenza alternativo [ad esempio, se esistono dati che dimostrano che gli effetti osservati al LO(A)EL nella specie più sensibile non sono pertinenti per l'uomo].

- II.6.6.1.1.5. Se si utilizza l'approccio basato sulla dose di riferimento (*benchmark dose*, «BMD»), come punto di partenza per calcolare la DGA deve essere utilizzato il BMDL. Nella maggior parte dei casi la scelta dell'endpoint critico non dovrebbe cambiare quando si utilizza l'approccio basato sul BMDL invece dell'approccio basato sulla NO(A)EL, in quanto si applicano le stesse considerazioni biologiche.
- II.6.6.1.1.6. Nel selezionare i valori predefiniti per l'entità della risposta per la quale è calcolato il BMDL [vale a dire la risposta di riferimento (*benchmark response*, «BMR»)], nello scegliere i modelli raccomandati dose-risposta e nel comunicare i risultati di un'analisi della BMD devono essere seguiti gli orientamenti di cui al parere scientifico dell'EFSA sull'uso dell'approccio basato sulla dose di riferimento nella valutazione del rischio <sup>(1)</sup>.
- II.6.6.1.1.7. In relazione ai fattori di incertezza, si parte dall'ipotesi secondo cui gli esseri umani possono essere fino a 10 volte più sensibili rispetto alla specie animale di prova e la differenza di sensibilità nella popolazione umana è in un intervallo di dieci volte. Nell'ipotesi in cui siano disponibili studi adeguati, di norma deve pertanto essere applicato un fattore di incertezza pari a 100.
- II.6.6.1.1.8. Se i risultati ottenuti nel corso di studi svolti su animali indicano effetti teratogeni a dosi che non provocano tossicità materna, alla NO(A)EL o al BMDL per la teratogenicità deve essere applicato un fattore di incertezza complessivo pari a 1 000. Per gli agenti cancerogeni con un livello di soglia non genotossica può essere utilizzato un fattore di incertezza fino a 1 000, a seconda del meccanismo interessato.
- II.6.6.1.1.9. Può accadere che l'endpoint più sensibile sia osservato in una specie e/o nel corso di uno studio in cui tutti i gruppi-dose producono effetti significativi rispetto al gruppo di controllo. In tali casi deve essere raccomandato l'approccio basato sul BMDL per determinare il punto di partenza (*point of departure*, «POD») dal quale calcolare una DGA. In alternativa, se l'effetto osservato con il dosaggio minimo provoca una risposta di entità sufficientemente modesta, può essere possibile stabilire una DGA sulla base di tale LO(A)EL. In tal caso deve essere utilizzato un ulteriore fattore di incertezza compreso tra 2 e 5 per tenere conto del fatto che il punto di riferimento del LO(A)EL è una distanza non nota al di sopra del «vero» livello di soglia.
- II.6.6.1.1.10. La scelta dei fattori di incertezza da utilizzare nel calcolo della DGA non deve dipendere dal fatto che il punto di partenza sia una NO(A)EL o un BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Se la DGA deve essere stabilita sulla base di dati sull'uomo, non deve essere applicato alcun fattore di incertezza per l'estrapolazione dagli animali all'uomo. In tal modo, quando per il calcolo di una DGA si dispone di dati di buona qualità sull'uomo, è opportuno applicare un fattore di incertezza pari solo a 10 per tenere conto delle variazioni nelle risposte individuali tra gli esseri umani.
- II.6.6.1.1.12. Il perfezionamento dell'approccio standard per la selezione dei fattori di incertezza può essere accettabile qualora sia fornita un'adeguata giustificazione. Ad esempio, per perfezionare il fattore di incertezza standard impiegato per la variabilità tra individui (intraspecie) può essere opportuno utilizzare fattori di incertezza relativi alla via metabolica.
- II.6.6.1.1.13. Ove giustificato dai dati tossicocinetici e tossicodinamici, è possibile perfezionare ulteriormente caso per caso i fattori di incertezza intraspecie e interspecie pari a 10.
- II.6.6.1.1.14. Per la moltiplicazione dei fattori di incertezza può essere opportuno utilizzare approcci probabilistici.
- II.6.6.1.1.15. L'uso di questi e altri approcci per il perfezionamento dei fattori di incertezza standard deve essere pienamente giustificato.
- II.6.6.1.1.16. Viste le considerazioni di cui sopra, il valore del fattore di incertezza utilizzato deve essere di norma compreso tra 10 e 1 000. Se debitamente giustificati, possono essere considerati altri valori.
- II.6.6.1.2. *Calcolo della DGA farmacologica*
- II.6.6.1.2.1. Le DGA farmacologiche non devono essere calcolate per tutte le sostanze farmacologicamente attive in quanto negli studi tossicologici possono essere inseriti pertinenti endpoint farmacologici. In tali casi può non essere necessario disporre di DGA tossicologiche e farmacologiche distinte.

<sup>(1)</sup> *Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment* (Orientamenti del comitato scientifico sull'uso dell'approccio basato sulla dose di riferimento nella valutazione del rischio) (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

- II.6.6.1.2.2. Per stabilire se è necessaria una DGA farmacologica devono essere seguiti gli orientamenti di cui al documento del Comitato per i medicinali veterinari (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*, «CVMP») relativo all'approccio per stabilire una DGA farmacologica <sup>(1)</sup>. Se non è calcolata una DGA farmacologica, l'assenza deve esserne giustificata.
- II.6.6.1.2.3. Se è necessaria una DGA farmacologica, l'approccio per calcolarla deve essere analogo a quello descritto nella sezione II.6.6.1.1 in relazione al calcolo della DGA tossicologica. L'unica differenza consiste nel fatto che il punto di partenza utilizzato per calcolare la DGA farmacologica è il valore di NOEL o di BMDL più basso osservato nella specie più sensibile nel corso degli studi farmacologici.
- II.6.6.1.3. *Calcolo di una DGA microbiologica*
- II.6.6.1.3.1. Come indicato nella sezione II.6.4.3, per le sostanze ad attività antimicrobica devono essere calcolate DGA microbiologiche. Devono essere applicate le metodologie per stabilire una DGA microbiologica illustrate in dettaglio nel documento VICH GL 36.
- II.6.6.1.4. *DGA totale*
- Devono essere calcolate DGA farmacologiche, tossicologiche e microbiologiche distinte, se del caso, e la DGA totale (vale a dire la DGA utilizzata nella valutazione del rischio e nella fissazione di LMR) deve essere di norma il valore più basso tra le DGA farmacologiche, tossicologiche e microbiologiche.
- II.6.6.1.5. *Sostanze con effetti non dipendenti dalla soglia*
- Per le sostanze che possono provocare effetti non soglia, quali gli agenti cancerogeni genotossici, non è possibile calcolare una NOAEL o un BMDL a causa dell'incertezza nello stabilire una soglia per tali effetti. Per tali sostanze non è possibile calcolare una DGA.
- II.6.6.2. *Alternative alla DGA*
- Per alcune sostanze può non essere possibile né significativo stabilire una DGA. In tali situazioni possono essere utilizzate alternative alla DGA.
- II.6.6.2.1. *Sostanze per le quali sono stati stabiliti livelli di assunzione alimentare raccomandati*
- II.6.6.2.1.1. Per la maggior parte dei minerali e degli oligoelementi esiste un livello di base naturale nei compartimenti corporei, che deriva dalla loro assunzione dagli alimenti e da altre fonti ambientali, nonché da processi omeostatici o di accumulo specifici di ciascun elemento. È importante distinguere tra oligoelementi essenziali, per i quali esiste sia un fabbisogno alimentare giornaliero minimo sia un livello massimo accettabile di assunzione, ed elementi non essenziali, che sono considerati indesiderati o persino tossici per l'uomo.
- II.6.6.2.1.2. L'uso dell'approccio basato sulla DGA non è appropriato nella valutazione degli elementi essenziali in quanto possono prodursi effetti a livelli di esposizione molto bassi, che si configurano come una carenza di apporto. Per la maggior parte dei minerali e degli oligoelementi i pertinenti organismi scientifici (ad esempio EU/EFSA, OMS) hanno stabilito livelli di assunzione alimentare raccomandati. Per gli elementi essenziali le stime dell'esposizione alimentare giornaliera possono essere confrontate con valori di riferimento adeguati, quali i livelli di assunzione giornaliera raccomandati (*recommended daily intake*, «RDI»), i valori dietetici di riferimento [*dietary reference values* «DRV», precedentemente: dose giornaliera raccomandata (*recommended daily allowance*, «RDA»)], dosi giornaliere tollerabili (*tolerable daily intakes*, «TDI») o dosi settimanali tollerabili (*tolerable weekly intakes*, «TWI») e dosi settimanali tollerabili provvisorie (*provisional tolerable weekly intakes*, «PTWI»). Questi valori possono essere utilizzati nella valutazione del rischio in modo analogo alla DGA. L'esposizione combinata ai residui del trattamento e alle fonti alimentari e naturali non deve superare i rispettivi valori di riferimento.
- II.6.6.2.1.3. Questo approccio può essere appropriato per i minerali, gli elementi, le vitamine e altri costituenti naturali degli alimenti per i quali sono stati stabiliti livelli di assunzione alimentare raccomandati.

<sup>(1)</sup> *Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI)* (Approccio per stabilire una dose giornaliera ammissibile farmacologica) (DGA) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).



- II.6.6.2.2. *Sostanze a cui i consumatori sono esposti attraverso gli alimenti o altre fonti e per le quali non sono stati stabiliti livelli di assunzione alimentare raccomandati*
- II.6.6.2.2.1. Quando l'esposizione dei consumatori ai residui della sostanza attiva negli alimenti di origine animale è trascurabile o molto bassa rispetto al livello di esposizione che già avviene per via della presenza del materiale nell'ambiente o nei prodotti (principalmente alimenti), è possibile sostenere che l'impatto (in termini di esposizione dei consumatori ai residui) dell'impiego proposto nei medicinali veterinari è trascurabile e che non è necessario stabilire una DGA. Deve essere presentata una stima nel caso peggiore dei livelli di residui che possono presentarsi come conseguenza dell'impiego proposto della sostanza, nonché una stima della relativa esposizione dei consumatori. Tale stima deve essere confrontata con il livello noto di esposizione attraverso altre fonti. Questo approccio può essere particolarmente pertinente per i medicinali a base di erbe e gli estratti vegetali, nonché per gli acidi organici naturali (ad esempio l'acido ossalico).
- II.6.6.2.2.2. La composizione chimica dei prodotti a base di erbe o di origine vegetale (compresi gli estratti) è di norma complessa e può essere molto diversa dalla composizione dei residui che rimangono nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati. A causa della complessità del materiale di base, può non essere pratico o addirittura non essere possibile identificare i residui risultanti. Per tali sostanze può essere opportuno ricorrere a un'alternativa all'approccio standard basato sulla DGA.
- II.6.6.2.2.3. Quando si utilizza questo approccio è importante escludere qualsiasi possibilità di effetti non soglia quali la genotossicità.
- II.6.6.2.3. *Sostanze endogene farmacologicamente attive*
- II.6.6.2.3.1. Se la sostanza farmacologicamente attiva è identica a una molecola prodotta per via endogena, può essere possibile dimostrare che il livello di esposizione dei consumatori derivante dalla presenza di residui negli alimenti di origine animale è insignificante rispetto al livello di esposizione umana alla sostanza endogena.
- II.6.6.2.3.2. Si può prevedere che l'esposizione umana a tali sostanze provenga sia da fonti esogene (residui del trattamento e livelli naturali negli alimenti di origine animale) che endogene (di origine fisiologica umana). La valutazione del rischio dei residui è complicata dalla difficoltà di valutare la probabile risposta all'ingestione di bassi livelli di sostanze di origine esogena quando l'uomo è costantemente esposto a livelli relativamente elevati e fluttuanti di sostanze prodotte per via endogena e a variazioni nei livelli alimentari. Inoltre, per molte sostanze attive (come gli ormoni e i corticosteroidi) l'esposizione esogena può portare a una regolazione della produzione endogena che, a sua volta, può modificare i livelli di ormoni endogeni e la risposta globale. Questo complica l'interpretazione degli studi tossicologici convenzionali e il calcolo di una DGA. I risultati ottenuti nel corso di studi su animali da laboratorio possono inoltre essere difficili da estrapolare alla situazione nell'uomo per via di differenze complesse e specifiche tra i meccanismi di regolazione biochimica/farmacodinamica.
- II.6.6.2.3.3. Il modo migliore per stimare l'esposizione dei consumatori ai residui consiste nel confrontare l'eccesso di assunzione di residui tramite alimenti (animali trattati) con l'assunzione della sostanza da animali non trattati (con livelli di base naturali). Il livello di esposizione può quindi essere confrontato anche con la produzione endogena giornaliera della sostanza da parte dell'uomo. Devono essere esaminate eventuali differenze (analogie) specifiche per specie.
- II.6.6.2.3.4. Questo approccio può essere appropriato per gli ormoni e per altre sostanze prodotte per via endogena.
- II.6.6.2.4. *Sostanze non biodisponibili*
- II.6.6.2.4.1. Per le sostanze che non sono assorbite a seguito dell'ingestione, l'esposizione sistemica è trascurabile (o addirittura inesistente). Per tali sostanze non è possibile stabilire un valore di NOAEL o di BMDL orale convenzionale né una DGA. La valutazione del rischio per questi tipi di sostanze deve di norma basarsi sulla dimostrazione dell'assenza di biodisponibilità orale in modelli idonei o, se del caso, sulla dimostrazione della degradazione e/o inattivazione gastrica (realizzabile in modelli in vitro). Devono essere inoltre esaminati i possibili effetti locali di tali sostanze sul sistema gastrointestinale (compresi gli effetti microbiologici sulla barriera contro la colonizzazione).

III. FASCICOLO RELATIVO AI RESIDUI

III.1. In generale è richiesto un pacchetto completo di dati sui residui. La mancata presentazione di dati per gli endpoint standard deve essere oggetto di una giustificazione dettagliata.

III.2. **Riassunto dettagliato e critico**

III.2.1. Per tutte le domande è richiesto un riassunto dettagliato e critico del fascicolo relativo ai residui.

III.2.2. Il riassunto dettagliato e critico deve:

- a) contenere una posizione chiara sull'adeguatezza dei dati presentati, alla luce delle attuali conoscenze scientifiche;
- b) contenere un'introduzione in cui sono descritte le modalità di impiego effettive o proposte della sostanza in esame nel settore zootecnico e un riassunto di altre eventuali esperienze di impiego;
- c) esaminare in quale misura la sostanza in esame è simile ad altre sostanze note che possono essere pertinenti per la valutazione;
- d) rispettare tutte le prescrizioni standard in materia di dati, come stabilito nel regolamento (UE) 2017/12 della Commissione, nonché fornire una valutazione critica degli studi sperimentali disponibili e un'interpretazione dei risultati;
- e) fornire una giustificazione scientifica in caso di omissione di studi standard;
- f) fornire una descrizione e una spiegazione dei principali risultati di ciascuno studio. È necessario esaminare i seguenti aspetti: la specie animale utilizzata (specie, ceppo, età, peso, sesso ecc.), le condizioni di prova (allevamento, alimentazione ecc.), i punti temporali e il numero di animali per ciascun punto temporale, la produzione di latte e uova, se del caso, il campionamento (dimensioni del campione, raccolta e stoccaggio) e i metodi analitici utilizzati;
- g) riassumere ed esaminare la letteratura scientifica pertinente, comprese le relazioni di valutazioni effettuate da altri organismi scientifici (come l'EFSA o il JECFA). Se sono utilizzati riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata, devono essere soddisfatte, per quanto possibile, tutte le prescrizioni di cui al punto 5, «Principi generali» (I.5);
- h) contenere informazioni sulla qualità dei lotti di sostanze di prova utilizzate negli studi sui residui. Devono essere indicati eventuali collegamenti tra i risultati e la qualità delle sostanze di prova e/o dei medicinali. Se necessario, deve essere presentata una valutazione critica delle impurezze presenti nell'ingrediente attivo nonché informazioni sulla loro potenziale influenza sulla farmacocinetica, sul metabolismo, sulla cinetica dei residui e sui metodi analitici per la determinazione dei residui. Devono essere esaminate le conseguenze di qualsiasi differenza di chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra la sostanza utilizzata per gli studi sui residui e il prodotto da immettere in commercio;
- i) esaminare la conformità degli studi presentati alla BPL;
- j) esaminare eventuali carenze nella progettazione e nello svolgimento degli studi e nella loro documentazione, facendo riferimento agli orientamenti pubblicati dell'Agenzia e ad altri orientamenti. Devono essere evidenziate eventuali differenze rispetto agli orientamenti applicabili e deve esserne esaminato e giustificato scientificamente l'impatto;
- k) indicare se tali studi siano stati condotti su animali da laboratorio e se siano stati svolti in conformità alla direttiva 2010/63/UE;
- l) giustificare l'omissione di studi specifici ed esaminare la necessità di ulteriori studi;
- m) fornire una sezione dedicata alle considerazioni in materia di gestione del rischio, esaminando le questioni di cui all'allegato II e spiegando il calcolo degli LMR proposti.

III.2.3. Gli allegati del riassunto dettagliato e critico devono contenere:

- a) l'elenco dei riferimenti: deve essere fornito un elenco di tutti i riferimenti in conformità alle norme riconosciute a livello internazionale. I riferimenti stessi devono essere inseriti nel dossier;
- b) relazioni di studio: al riassunto dettagliato e critico devono essere allegati riassunti delle relazioni di studio sotto forma di tabelle. Il dossier deve inoltre contenere una serie completa delle relazioni di studio.

### III.3. **Metabolismo e cinetica dei residui nella specie di destinazione**

- III.3.1. Sono necessari dati sul metabolismo e sui residui per caratterizzare i residui presenti nei pertinenti prodotti alimentari al fine di dimostrare il periodo di tempo necessario per la loro deplezione fino a raggiungere un livello sicuro (di norma basato sulla DGA) e consentire in tal modo il calcolo degli LMR.
- III.3.2. I dati devono essere forniti sotto forma di studio sulla deplezione dei residui totali che fornisca dati quantitativi sul farmaco progenitore e sui suoi principali metaboliti nei pertinenti prodotti alimentari, nonché sulla variazione nei loro livelli nel tempo. Di norma gli studi sui residui totali impiegano farmaci radiomarcanti, anche se, ove opportuno, possono essere forniti dati provenienti da studi effettuati con farmaci non radiomarcanti (ad esempio, se è noto che la sostanza non viene metabolizzata). Spesso deve essere fornito anche uno studio distinto sulla deplezione dei residui marcatori, utilizzando farmaci non radiomarcanti e monitorando la deplezione del residuo marcatore nei prodotti alimentari pertinenti nel tempo. I dati sui residui totali e sui residui marcatori possono essere forniti tramite un unico studio effettuato con farmaci radiomarcanti che si avvale anche di un metodo adeguatamente convalidato che utilizza materiali non radiomarcanti per monitorare la deplezione del residuo marcatore.
- III.3.3. Il materiale di prova deve contenere la sostanza potenzialmente pericolosa in una concentrazione rappresentativa. Esso deve essere somministrato attraverso la via di somministrazione prevista per il prodotto proposto, alla dose massima prevista e per la durata massima prevista del trattamento o per il tempo necessario a raggiungere uno stato di equilibrio nei tessuti commestibili. Gli studi devono essere svolti su animali che siano rappresentativi delle popolazioni di destinazione proposte.
- III.3.4. Per il monitoraggio (quantificazione) della deplezione dei residui totali e dei principali metaboliti nel tempo devono essere applicati gli orientamenti di cui al documento *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* (VICH GL46: Studi per valutare il metabolismo e la cinetica dei residui di farmaci veterinari negli animali destinati alla produzione di alimenti: studio sul metabolismo per determinare la quantità e identificare la natura dei residui) <sup>(1)</sup>. Tali studi devono essere di norma effettuati utilizzando un farmaco radiomarcato.
- III.3.5. Al fine di dimostrare gli standard del metodo analitico e ottenere dati di una qualità accettabile sulla deplezione del residuo marcatore devono essere seguiti gli orientamenti di cui al documento *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* (VICH GL49: Studi per valutare il metabolismo e la cinetica dei residui di farmaci veterinari negli animali destinati alla produzione di alimenti: convalida dei metodi analitici utilizzati negli studi sulla deplezione dei residui) <sup>(2)</sup>.
- III.3.6. Devono essere seguiti gli orientamenti specifici relativi agli studi sui residui da effettuare per le sostanze destinate a essere impiegate nelle api mellifere di cui al documento *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* (VICH GL56: Studi per valutare il metabolismo e la cinetica dei residui di farmaci veterinari nelle specie destinate alla produzione di alimenti: raccomandazioni in merito alla progettazione degli studi sui residui nel miele per determinare LMR e tempi di attesa) <sup>(3)</sup>.
- III.3.7. Lo studio sui residui totali (di norma effettuato con farmaci radiomarcanti) deve fornire informazioni relative:
- a) alla deplezione dei residui nel tempo nei prodotti alimentari ottenuti dagli animali trattati;
  - b) all'identità dei principali componenti dei residui totali nei prodotti alimentari pertinenti;
  - c) alla relazione quantitativa tra i principali componenti dei residui e i residui totali.
- Tali dati devono essere utilizzati per determinare il residuo marcatore e il rapporto tra il residuo marcatore e i residui totali per ciascun prodotto alimentare pertinente.

<sup>(1)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(3)</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- III.3.8. Deve essere individuato un residuo marcatore idoneo, che può essere il farmaco progenitore, uno qualsiasi dei suoi metaboliti o una combinazione di uno di questi. Il residuo marcatore deve avere le seguenti caratteristiche:
- a) deve avere un rapporto noto con la concentrazione di residui totali nel tessuto commestibile/prodotto alimentare di interesse;
  - b) è idoneo ad essere utilizzato nelle prove per individuare la presenza di residui nel punto temporale di interesse;
  - c) deve essere misurabile a livello dell'LMR attraverso un metodo analitico praticabile.
- III.3.9. Il rapporto tra il marcatore e i residui totali descrive il rapporto tra il residuo marcatore e i residui totali in ciascun prodotto alimentare pertinente. Tale rapporto può essere diverso nei diversi prodotti alimentari e, poiché può variare nel tempo, deve essere stabilito fino al momento corrispondente a quello in cui si presume che i residui potenzialmente pericolosi siano inferiori alla DGA. Il rapporto tra il marcatore e i residui totali deve essere utilizzato nel calcolo dell'assunzione per calcolare la potenziale esposizione dei consumatori ai residui totali a partire dai dati relativi al residuo marcatore.
- III.3.10. Attraverso il monitoraggio della deplezione dei residui totali nei tessuti commestibili/prodotti alimentari deve essere stabilito il punto temporale in cui i residui scendono al di sotto della DGA (o la frazione della DGA disponibile all'uso). Per ciascun tessuto/prodotto alimentare la concentrazione del residuo marcatore selezionato in questo punto temporale deve essere utilizzata come punto di partenza da cui elaborare l'LMR.
- III.3.11. Anche le informazioni ottenute dallo studio sul metabolismo devono consentire il confronto dei metaboliti prodotti nelle specie animali di destinazione con quelli prodotti nelle specie animali da laboratorio al fine di garantire che i residui principali a cui saranno esposti i consumatori (ossia i principali metaboliti prodotti nella specie di destinazione) siano stati adeguatamente sottoposti a prova negli studi di tossicità condotti sugli animali da laboratorio.
- III.3.12. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- III.4. **Dati di monitoraggio e di esposizione, se del caso**
- III.4.1. Non sono richiesti i dati di monitoraggio o di esposizione della sostanza farmacologicamente attiva. Tuttavia, se disponibili, in determinati casi tali dati possono fornire ulteriori informazioni utili, ad esempio per le sostanze che sono già presenti nell'ambiente (naturalmente o come conseguenza dell'impiego nel settore veterinario o in altri ambiti). Tali dati possono essere utili per determinare i livelli di base a cui i consumatori possono già essere esposti. Se disponibili, tali dati devono essere forniti, sotto forma sia di risultati pubblicati da organi di controllo ufficiale dei residui, sia di risultati di ricerche universitarie o di altro tipo.
- III.5. **Metodo analitico dei residui**
- III.5.1. Deve essere fornita una relazione di convalida del metodo analitico utilizzato nello studio sui residui per quantificare il residuo marcatore. La convalida deve dimostrare che il metodo analitico è conforme ai criteri applicabili per le pertinenti caratteristiche di prestazione. Devono essere seguiti gli orientamenti specifici in materia di convalida dei metodi analitici di cui al documento VICH GL49.
- III.5.2. Devono essere forniti i metodi analitici almeno per i prodotti alimentari e le specie per cui sono richiesti LMR.
- III.5.3. Deve essere confermata la disponibilità di norme e devono essere forniti recapiti al fine di consentire uno scambio di informazioni, se necessario, tra i rappresentanti del personale del laboratorio di riferimento dell'UE e nazionale e la società.
- III.5.4. Eventuali deviazioni rispetto alle suddette prescrizioni devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- III.5.5. Il metodo analitico deve essere oggetto di una valutazione di conformità al documento VICH GL49 e agli ulteriori punti di cui sopra. L'Agenzia deve inoltre consultare il laboratorio europeo di riferimento per il controllo dei residui sull'adeguatezza dei metodi e dei dati di convalida disponibili per il tipo di sostanza in questione.

- III.5.6. In seguito al parere dell'Agenzia, i dati di convalida possono essere condivisi con altri laboratori di riferimento dell'UE e nazionali al fine di agevolare lo sviluppo di metodi adeguati da parte di tali autorità.
- III.6. **Eventuali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti**
- III.6.1. La valutazione dei residui deve comprendere una valutazione degli eventuali effetti dei residui microbiologicamente attivi sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti, in particolare per quanto riguarda la fabbricazione di prodotti lattiero-caseari.
- III.6.2. I dati devono essere utilizzati per stabilire una concentrazione di residui che non produca effetti sulle colture starter, fattore di cui tenere conto nel calcolo degli LMR, onde garantire che i residui presenti nei pertinenti prodotti alimentari (ad esempio il latte) non siano presenti a livelli che incidano sulle colture starter per i prodotti lattiero-caseari.
- III.6.3. Gli studi da effettuare devono seguire gli orientamenti dell'Agenzia per la valutazione degli effetti delle sostanze antimicrobiche sulle colture starter per prodotti lattiero-caseari <sup>(1)</sup>.
- III.6.4. Eventuali deviazioni rispetto agli orientamenti stabiliti devono essere giustificate e deve esserne esaminato l'impatto.
- III.6.5. Se non sono effettuate prove sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti, l'assenza di tali dati deve essere giustificata scientificamente e deve esserne esaminato l'impatto.
- III.7. **Risultati di altri organismi scientifici dell'UE o internazionali**
- III.7.1. Devono essere indicate le pertinenti valutazioni dei residui della sostanza effettuate da altri organismi scientifici dell'UE internazionali, tra cui l'EFSA, l'ECHA, il JECFA e il JMPR, unitamente alle conclusioni raggiunte.
- 

<sup>(1)</sup> *Note for guidance for the assessment of the effect of antimicrobial substances on dairy starter cultures* (Nota di orientamento per la valutazione dell'effetto delle sostanze antimicrobiche sulle colture starter per prodotti lattiero-caseari) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc)).

## ALLEGATO II

**Principi metodologici per le raccomandazioni sulla gestione del rischio di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 470/2009**

## I. ELABORAZIONE DI LMR

I.1. **Calcolo di LMR numerici**

I.1.1. Nel caso in cui si ritenga opportuno, in conformità al presente regolamento, stabilire LMR numerici, devono essere regolarmente raccomandati LMR per i tessuti commestibili elencati di seguito:

- a) per i mammiferi diversi dai suini: muscolo, grasso, fegato e rene;
- b) per suini e pollame: muscolo, grasso e pelle in porzioni naturali, fegato e reni;
- c) per i pesci pinnati: muscolo e pelle in porzioni naturali;
- d) se la sostanza è proposta per l'impiego in una specie che produce latte, uova o miele, ove possibile devono essere raccomandati LMR rispettivamente per il latte, le uova e/o il miele. Per quanto riguarda i tessuti, le raccomandazioni di LMR nel latte, nelle uova e nel miele devono basarsi su dati che dimostrino il profilo di deplezione dei residui in tali prodotti. Se non si dispone di tali dati può essere ritenuto necessario riservare una porzione non utilizzata della DGA per la futura determinazione di LMR in tali prodotti (sezione II.5).

I.1.2. Nel determinare gli LMR occorre tenere conto dei seguenti aspetti:

- a) la DGA (o limite alternativo, se del caso). Devono essere raccomandati LMR a livelli tali da garantire che l'esposizione dei consumatori ai residui potenzialmente pericolosi resti al di sotto della DGA;
- b) il residuo marcatore proposto;
- c) il rapporto tra il residuo marcatore e i residui totali;
- d) la distribuzione dei residui nei tessuti commestibili. I singoli LMR proposti per i diversi tessuti commestibili devono riflettere la distribuzione dei residui in tali tessuti. Nei casi in cui residui in un tessuto scendono rapidamente al di sotto del limite di quantificazione (la concentrazione minima misurata di un analita al di sopra della quale è possibile determinare l'analita con un dato grado di accuratezza e precisione) del metodo analitico, non è possibile determinare LMR che riflettano la distribuzione dei residui nei tessuti. In tale caso gli LMR devono essere fissati a un livello pari a due volte il limite di quantificazione per disporre di un LMR da utilizzare nell'ambito della sorveglianza dei residui. Ove possibile, il tessuto selezionato ai fini del monitoraggio dei residui deve essere uno di quelli in cui l'LMR è stato fissato tenendo conto della distribuzione dei residui nei tessuti;
- e) l'esposizione complessiva del consumatore ai residui. Occorre dimostrare che questa è inferiore alla DGA sulla base dei livelli di residui osservati negli studi sulla deplezione e utilizzando il paniere alimentare standard (si veda sotto).

I.1.3. Nel calcolare gli LMR si deve supporre che il consumatore mangerà ogni giorno un quantitativo di prodotti di origine animale pari a quello contenuto nel paniere alimentare standard. La sicurezza dei consumatori deve essere garantita mantenendo la quantità totale dei residui presenti nel paniere alimentare standard al di sotto della DGA.

Il paniere alimentare standard è costituito dai quantitativi di prodotti alimentari che figurano nella seguente tabella:

Mammiferi		Pollame		Pesci		Api	
Muscolo	0,300 kg	Muscolo	0,300 kg	Muscolo e pelle in porzioni naturali	0,300 kg	Miele	0,020 kg
Grasso	0,050 kg <sup>(1)</sup>	Grasso e pelle in porzioni naturali	0,090 kg				

Mammiferi		Pollame		Pesci		Api	
Fegato	0,100 kg	Fegato	0,100 kg				
Rene	0,050 kg	Rene	0,010 kg				
Latte	1,500 kg	Uova	0,100 kg				

(<sup>1</sup>) Per i suini, grasso e pelle in proporzioni naturali.

- I.1.4. Utilizzando i dati sulla deplezione dei residui deve essere calcolato il peso totale dei residui nel paniere alimentare standard sulla base dei livelli di residui osservati in ciascun punto temporale sulla curva di deplezione dei residui, in modo da stabilire il punto temporale in cui il peso totale dei residui scende al di sotto della DGA. Se è disponibile la DGA completa, tali livelli di residui, opportunamente arrotondati (di norma ai 50 µg/kg più prossimi nel caso dei tessuti), devono essere considerati potenziali LMR. Devono inoltre essere presi in considerazione i fattori elencati nella sezione II, punti da 1 a 7 e, se del caso (ad esempio, se è disponibile una DGA meno che completa), come punto a partire dal quale calcolare l'LMR deve essere utilizzato un punto temporale successivo sulla curva di deplezione dei residui.
- I.1.5. Una volta calcolati i livelli dell'LMR, deve essere calcolata l'assunzione giornaliera massima teorica (*theoretical maximum daily intake*, «TMDI») utilizzando il paniere alimentare standard e supponendo che i residui siano presenti in tutti i prodotti alimentari a livello degli LMR proposti. La TMDI è calcolata sommando l'esposizione ai residui provenienti da tutti i tessuti ottenuta in base al seguente calcolo:

quantità per tessuto o prodotto commestibile = [LMR proposto per il tessuto o prodotto x (volte) il consumo giornaliero del tessuto o prodotto]/(diviso per) rapporto tra il marcatore e i residui totali nel tessuto o prodotto.

## I.2. Classificazione «LMR non richiesto»

- I.2.1. Una classificazione «LMR non richiesto» può essere raccomandata nei casi in cui è chiaro che la determinazione di LMR numerici non è necessaria ai fini della tutela del consumatore. Per poter raccomandare una classificazione «LMR non richiesto» l'esposizione dei consumatori ai residui deve sempre rimanere a livelli sicuri (al di sotto della DGA o del limite alternativo).
- I.2.2. Le sostanze possono essere considerate candidate allo status «LMR non richiesto» se soddisfano uno o più dei criteri indicati nel seguito. Si deve tuttavia osservare che il soddisfacimento di uno o più di questi criteri non comporta automaticamente la raccomandazione dell'assegnazione dello status «LMR non richiesto». Prima di giungere a una conclusione devono essere pienamente valutate le seguenti specificità di ciascuna singola sostanza:
- sostanze di origine endogena, in particolare se l'esposizione ai residui ha un impatto solo modesto sull'esposizione complessiva alla sostanza;
  - sostanze che costituiscono nutrienti essenziali o normali componenti dell'alimentazione dell'uomo e degli animali;
  - sostanze per le quali non è stata individuata alcuna attività farmacologica considerata biologicamente pertinente;
  - sostanze per le quali è stata dimostrata una bassa tossicità in seguito all'esposizione per via orale;
  - sostanze che non sono assorbite dal tratto gastrointestinale o nei siti di applicazione locale (ad esempio pelle o occhi) o lo sono solo in misura modesta;
  - sostanze che vengono rapidamente e largamente detossificate o escrete;
  - sostanze per le quali è stato dimostrato che non producono residui rilevabili negli alimenti ottenuti da animali trattati.
- I.2.3. In alcuni casi una raccomandazione di assegnazione dello status «LMR non richiesto» può comprendere una restrizione relativa alla modalità di impiego della sostanza (ad esempio, può essere raccomandata una restrizione che prevede che una sostanza sia «esclusivamente per uso cutaneo» nei casi in cui è chiaro che tale uso non comporta residui potenzialmente pericolosi, ma non può essere esclusa la possibilità che la somministrazione della sostanza attraverso un'altra via comporti residui nocivi).

## II. DISPONIBILITÀ DI MEDICINALI ALTERNATIVI E ALTRI FATTORI LEGITTIMI

### II.1. **Disponibilità di medicinali alternativi**

La necessità della sostanza al fine di evitare inutili sofferenze agli animali o di garantire la sicurezza per coloro che li curano può essere un fattore pertinente da considerare nei casi in cui non esistono alternative pratiche di trattamento. Tali considerazioni possono giustificare l'accettazione di un pacchetto ridotto di dati, in linea con le raccomandazioni di cui al documento dell'Agenzia dal titolo *Safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* (Prescrizioni in materia di dati sulla sicurezza e sui residui per i medicinali veterinari destinati alle specie minori e/o agli usi minori (MUMS)/al mercato limitato) <sup>(1)</sup>. Questi fattori possono essere esaminati anche in relazione alla necessità di stabilire LMR a livelli tali da consentire lo sviluppo di un prodotto con un tempo di attesa praticabile, quale definito nella direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(2)</sup>.

### II.2. **Aspetti tecnologici della produzione di alimenti e mangimi**

II.2.1. Se del caso, occorre tenere conto della possibilità che residui microbiologicamente attivi incidano sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti, in particolare per quanto riguarda la fabbricazione di prodotti lattiero-caseari.

II.2.2. Le informazioni relative alle prove di cui tenere conto per esaminare tale aspetto sono riportate in dettaglio nell'allegato I, sezione III.6.

II.2.3. Gli LMR raccomandati devono essere fissati a livelli tali da garantire che la trasformazione degli alimenti non sia pregiudicata (ad esempio nel caso delle colture starter per i prodotti lattiero-caseari).

### II.3. **Fattibilità dei controlli**

II.3.1. Per alcune sostanze per le quali non è possibile fissare LMR numerici (ad esempio per le sostanze che possono essere presenti naturalmente nei prodotti di origine animale), la possibilità di effettuare il controllo dei residui deve essere valutata caso per caso in base all'esame del potenziale rischio per il consumatore.

II.3.2. Nei casi in cui il periodo di deplezione necessario per raggiungere l'LMR raccomandato sia più lungo nel caso di uno più tipi di tessuto rispetto ad altri, si deve raccomandare, se si dispone dell'intera carcassa, che i tessuti selezionati per il monitoraggio dei residui siano quelli in cui la deplezione dei residui al livello dell'LMR è più lenta in quanto il rispetto dell'LMR in tale tessuto indicherà il rispetto degli LMR anche in altri tessuti. Ciò è probabile soprattutto nei casi in cui si osserva che i residui sono bassi in uno o più tessuti in ciascun punto temporale e, di conseguenza, gli LMR raccomandati per tali tessuti sono basati sul limite di quantificazione del metodo analitico.

### II.4. **Condizioni di utilizzo e applicazione delle sostanze nei medicinali veterinari, buona prassi nell'impiego di medicinali veterinari e di biocidi, probabilità di un impiego scorretto o illegale e altri fattori pertinenti**

II.4.1. Per le sostanze di cui si propone l'utilizzo in specie che producono latte o uova, occorre tenere conto della possibilità di raccomandare LMR in tali prodotti. Se per motivi di sicurezza non possono essere raccomandati LMR nel latte o nelle uova, si deve indicare che l'utilizzo della sostanza deve essere limitato agli animali che non producono latte o uova destinati al consumo umano.

II.4.2. Se del caso, occorre valutare la possibilità di raccomandare una restrizione relativa all'utilizzo della sostanza. Se, ad esempio, i dati sui residui forniti si riferiscono esclusivamente all'applicazione cutanea della sostanza e si teme che i livelli di residui negli alimenti di origine animale possano essere molto più elevati se la sostanza fosse applicata attraverso un'altra via, occorre esaminare la possibilità di raccomandare che per tale sostanza sia consentito solo l'uso cutaneo.

II.4.3. Deve essere indicato chiaramente se la determinazione di LMR possa aumentare la probabilità di un impiego scorretto o illegale della sostanza (ad esempio per quanto riguarda l'impiego come promotore della crescita). Deve essere analogamente indicato se la determinazione di LMR possa aumentare le buone prassi e limitare un impiego scorretto o illegale.

<sup>(1)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GUL 311 del 28.11.2001, pag. 1).



II.4.4. Qualora sussistano prove che indicano l'esistenza di una specifica fonte di preoccupazione in merito all'utilizzo della sostanza farmacologicamente attiva, altri fattori possono essere esaminati caso per caso. In linea di principio, le valutazioni degli LMR non tengono conto degli effetti della trasformazione degli alimenti (in particolare la cottura) sui residui. Tuttavia, se si dispone di dati indicanti che la trasformazione degli alimenti può aumentare i livelli di residui potenzialmente pericolosi, occorre tenere conto del potenziale impatto sulla salute dei consumatori.

## II.5. **Necessità di una porzione non utilizzata della DGA**

II.5.1. Poiché non è possibile prevedere con certezza l'impiego futuro di una sostanza in altre specie, e allo scopo di aumentare la disponibilità dei medicinali veterinari, in linea di principio si ritiene che, a meno che non vengano proposti LMR per tutti i prodotti alimentari contenuti nel paniere alimentare standard, una porzione adeguata della DGA debba restare inutilizzata.

II.5.2. Di norma le domande di LMR riguardano i tessuti; occorre tuttavia tenere conto dei potenziali impieghi futuri nel latte, nelle uova e nel miele. In generale, una parte della DGA deve essere riservata agli impieghi futuri e gli LMR che utilizzano tutta la DGA devono essere accettati solo in casi eccezionali.

II.5.3. Nel valutare la necessità di mantenere una porzione non utilizzata della DGA, occorre tenere conto di diversi fattori specifici per sostanza, tra cui:

- a) informazioni relative alla potenziale utilità della sostanza in altre specie (ad esempio indicazione nella specie originaria, meccanismo di azione, tossicità nota della sostanza in specie diverse);
- b) dati fisico-chimici e farmacocinetici che possono indicare la probabile distribuzione della sostanza nel latte, nelle uova o nel miele;
- c) se l'utilizzo previsto della sostanza richiede LMR che utilizzano la quasi totalità della DGA e se vi sono considerazioni particolari (quali preoccupazioni in materia di disponibilità) che giustificherebbero la raccomandazione di LMR che limitino la possibilità di futuro sviluppo della sostanza;
- d) valutazione degli impieghi attuali della sostanza in settori diversi da quello della medicina veterinaria e dell'esposizione dei consumatori che possono derivare da tali impieghi (indicati nella sezione II.6).

## II.6. **Esposizione ad altre fonti (esposizione combinata a sostanze a duplice uso)**

II.6.1. Al fine di garantire che siano esaminate tutte le fonti di esposizione dei consumatori alla sostanza occorre tenere conto di tutti gli impieghi noti della sostanza e valutare l'esposizione dei consumatori risultante da tali impieghi. Gli LMR devono essere proposti a livelli tali da garantire che la quantità totale di residui provenienti da tutte le fonti che possono essere ingerite non superi la DGA.

II.6.2. Nel caso di sostanze utilizzate anche come prodotti fitosanitari, la cifra orientativa generale relativa alla porzione della DGA che può essere riservata all'uso veterinario è il 45 % della DGA.

II.6.3. Se l'autorizzazione esistente dell'antiparassitario lo consente e se si dispone di dati sufficienti in materia di assunzione derivante dall'uso fitosanitario, è possibile destinare una porzione più consistente all'uso veterinario senza superare la DGA. Al fine di individuare la quota della DGA disponibile occorre tenere conto dell'LMR approvato per il prodotto fitosanitario.

II.6.4. Poiché la metodologia utilizzata per determinare gli LMR di prodotti fitosanitari nei tessuti commestibili è diversa da quella utilizzata per l'uso veterinario, occorre prestare attenzione nel momento in cui si combina la stima del rischio di esposizione ottenuta dalle diverse metodologie.

II.6.5. Per le sostanze a duplice uso utilizzate come biocidi nel settore zootecnico devono essere seguiti gli orientamenti del CVMP dal titolo *Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides* [Caratterizzazione del rischio e valutazione di limiti massimi di residui (LMR) per i biocidi] <sup>(1)</sup>.

II.6.6. Per quanto riguarda gli additivi per mangimi, la consultazione del registro degli additivi per mangimi dell'Unione europea indica se la sostanza è stata autorizzata per l'impiego nei mangimi. L'EFSA deve essere consultata in sede di valutazione di tali sostanze.

<sup>(1)</sup> *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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)).

## II.7. Residui nel sito di iniezione

- II.7.1. L'LMR del muscolo deve essere fissato a un livello tale da consentire il monitoraggio dei residui nel muscolo in siti diversi da quello di iniezione, in quanto i consumatori solitamente ingeriscono quest'ultimo tipo di muscolo e raramente ingeriscono parti del muscolo nel sito di iniezione.
- II.7.2. Nel caso delle sostanze iniettabili per le quali la deplezione dei residui nel sito di iniezione, se confrontata con l'LMR del muscolo, darebbe luogo a tempi di attesa prolungati (proibitivi), l'Agenzia deve stabilire anche un valore di riferimento per i residui nel sito di iniezione (*injection site residue reference value*, «ISRRV»). L'ISRRV deve essere fissato a un livello tale da garantire che, con il tempo di attesa probabile, un paniere alimentare standard contenente 300 g del muscolo nel sito di iniezione contenga residui al di sotto della DGA.
- II.7.3. L'ISRRV non deve essere pubblicato nell'allegato del regolamento (UE) n. 37/2010; il valore deve essere disponibile solo nella relazione pubblica europea di valutazione sugli LMR (*European Public MRL Assessment Report*, «EPMAR») e deve essere utilizzato ai fini del calcolo del tempo di attesa per il medicinale veterinario.

## III. CONSIDERAZIONI SULL'EVENTUALE ESTRAPOLAZIONE DI LMR

- III.1. L'estrapolazione di LMR deve essere valutata in linea con le prescrizioni di cui al regolamento (UE) 2017/880 della Commissione <sup>(1)</sup>.
- III.2. Ove disponibili, i dati che possono essere utili ai fini delle considerazioni sull'estrapolazione devono essere presentati come parte del dossier.

---

<sup>(1)</sup> Regolamento (UE) 2017/880 della Commissione, del 23 maggio 2017, che stabilisce norme sull'applicazione di un limite massimo di residui fissato per una sostanza farmacologicamente attiva in un prodotto alimentare specifico a un altro prodotto alimentare ottenuto dalla stessa specie e di un limite massimo di residui fissato per una sostanza farmacologicamente attiva in una o più specie ad altre specie a norma del regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 135 del 24.5.2017, pag. 1).