

**NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2018/782****ze dne 29. května 2018,****kterým se stanoví metodické zásady hodnocení rizika a doporučení pro řízení rizika podle nařízení (ES) č. 470/2009****(Text s významem pro EHP)**

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ze dne 6. května 2009, kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004<sup>(1)</sup>, zejména na čl. 13 odst. 2 písm. a) uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Nařízení (ES) č. 470/2009 stanoví, že s výjimkou případů, kdy se použije postup v rámci Codex Alimentarius, musí být ke všem farmakologicky účinným látkám určeným k použití v Unii ve veterinárních léčivých přípravcích podávaných zvířatům určeným k produkci potravin vydáno stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“) týkající se maximálního limitu reziduí (MLR) farmakologicky účinných látek používaných nebo určených k použití ve veterinárních léčivých přípravcích. Stanovisko agentury by mělo sestávat z vědeckého hodnocení rizika a doporučení pro řízení rizika.
- (2) Nařízení (ES) č. 470/2009 zmocňuje Komisi k přijetí opatření stanovujících metodické zásady hodnocení rizika a doporučení pro řízení rizika týkající se stanovování MLR farmakologicky účinných látek.
- (3) V zájmu právní jistoty, jasnosti a předvídatelnosti ohledně procesu stanovování MLR je vhodné, aby v tomto nařízení byla stanovena kritéria, na jejichž základě agentura hodnotí žádosti.
- (4) Cílem metodických zásad hodnocení rizika a doporučení pro řízení rizika by mělo být zajistit vysokou úroveň ochrany lidského zdraví a současně zaručit, aby zdraví lidí a zdraví a dobré životní podmínky zvířat nebyly nepříznivě dotčeny nedostatečnou dostupností vhodných veterinárních léčivých přípravků.
- (5) S ohledem na požadavky podle článku 6 nařízení (ES) č. 470/2009 by měla být v tomto nařízení stanovena podrobná pravidla k metodickým zásadám obsaženým v části stanoviska agentury věnované vědeckému hodnocení rizika.
- (6) S ohledem na požadavky podle článku 7 nařízení (ES) č. 470/2009 by měla být v tomto nařízení stanovena podrobná pravidla k metodickým zásadám obsaženým v části stanoviska agentury věnované doporučením pro řízení rizika. V doporučeních pro řízení rizika musí agentura též zvážit dostupnost alternativních látek a další oprávněné faktory, jako jsou technologické aspekty potravinářské výroby a produkce krmiv nebo proveditelnost kontrol. Je tudíž vhodné stanovit pravidla pro tento požadavek.
- (7) Opatření stanovená tímto nařízením jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro veterinární léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

**Článek 1****Předmět**

1. Toto nařízení stanoví metodické zásady vědeckého hodnocení rizika a doporučení pro řízení rizika podle článků 6 a 7 nařízení (ES) č. 470/2009, které agentura uplatní při přípravě stanovisek k maximálním limitům reziduí farmakologicky účinných látek, které mohou být povoleny v potravinách živočišného původu podle uvedeného nařízení.

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 152, 16.6.2009, s. 11.

2. Metodické zásady vědeckého hodnocení rizika jsou stanoveny v příloze I.
3. Metodické zásady doporučení pro řízení rizika jsou stanoveny v příloze II.

## Článek 2

### Definice

Pro účely tohoto nařízení se vedle definic uvedených v nařízení (ES) č. 470/2009 použijí následující definice:

- „hlavními metabolity“ se rozumí metabolity zahrnující  $\geq 100$   $\mu\text{g/kg}$  nebo  $\geq 10$  % celkových reziduí ve vzorku získaném z cílových živočišných druhů ve studii metabolismu,
- „indikátorovým reziduem“ se rozumí reziduum, jehož koncentrace je ve známém poměru ke koncentraci celkového rezidua v požitelných tkáních,
- „mlékárenskými startovacími kulturami“ se rozumí připravené kultury mikroorganismů používané při výrobě řady mléčných výrobků včetně másla, sýru, jogurtu a kysaného mléka.

## Článek 3

### Vstup v platnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 29. května 2018.

Za Komisi  
předseda  
Jean-Claude JUNCKER

## PŘÍLOHA I

**Metodické zásady vědeckého hodnocení rizika uvedeného v článku 6 nařízení (ES) č. 470/2009**

- I. OBECNÉ ZÁSADY
- I.1. Zkoušky bezpečnosti a reziduí pro stanovení maximálních limitů reziduí (dále jen „MLR“) se provádějí v souladu s ustanoveními souvisejícími se správnou laboratorní praxí ve smyslu směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES <sup>(1)</sup>.
- Jsou-li k dispozici údaje, které nebyly získány za podmínek správné laboratorní praxe, je třeba zabývat se jejich možným vlivem.
- I.2. Používání pokusných zvířat ve zkouškách bezpečnosti a reziduí musí být v souladu se směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU <sup>(2)</sup>.
- I.3. Dokumentace předložená v souvislosti se zkouškami bezpečnosti a reziduí musí obsahovat název laboratoře, v níž byly práce provedeny, a musí být podepsána a opatřena datem. Souhrny jakýchkoli studií, k nimž nejsou přiloženy primární údaje, se nepovažují za platnou dokumentaci.
- Z protokolů o zkouškách musí jasně vyplývat plán, metody a provádění studií, jméno a kvalifikace zkoušejícího, místo a období, během kterého byla studie provedena. Postupy testování musí být popsány natolik podrobně, aby bylo možné je opakovat, a zkoušející musí potvrdit jejich platnost. Všechny zkratky a kódy musí být doplněny klíčem bez ohledu na to, zda jsou přijímány na mezinárodní úrovni či nikoli.
- I.4. V příslušných případech musí být všechny předložené pozorované výsledky studií vyhodnoceny vhodnou statistickou metodou a prodiskutovány ve spojení s ostatními dostupnými studiemi. Výsledky všech studií se prezentují ve formě, která usnadní jejich vyhodnocení.
- I.5. Zprávy o zkouškách musí obsahovat následující informace (v příslušných případech):
- chemická identifikace zkoušené farmakologicky účinné látky, včetně poměru izomerů a optických izomerů, je-li to relevantní;
  - čistota zkoušené látky;
  - složení podávaného léčiva a metoda přípravy dávky;
  - stabilita, včetně stability vehikula a krmiva, je-li tak podáváno;
  - způsob podání dávky (dávka [vyjádřena v mg/kg živé hmotnosti], četnost dávkování a trvání ošetření);
  - pro jiné podání zkoušené látky než v krmivu nebo napájecí vodě: vlastnosti vehikula, včetně toxikologických vlastností;
  - druh, kmen a původ použitých testovaných zvířat, použití zvířat prostých specifických patogenů, pohlaví ošetřených zvířat, stáří zvířat na začátku podávání dávek, počet ošetřených zvířat;
  - velikosti dávek a cesta a četnost podávání (s dávkováním v mg/kg živé hmotnosti/den), časové období a délka zkoušky, sledované parametry, četnost pozorování; podmínky chovu zvířat, včetně environmentálních podmínek, spotřeby vody a potravy (zejména u léčiv podávaných v napájecí vodě a/nebo krmivu);
  - časové body odběru vzorků;
  - v příslušných případech popis známek toxicity zahrnující dobu nástupu, míru a trvání (u zkoušek bezpečnosti);

<sup>(1)</sup> Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ze dne 11. února 2004 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek (Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 44).

<sup>(2)</sup> Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU ze dne 22. září 2010 o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely (Úř. věst. L 276, 20.10.2010, s. 33).

- k) v příslušných případech výsledky klinických pozorování, pitvy, histopatologie a všechny další zkoumané parametry (u zkoušek bezpečnosti);
  - l) v příslušných případech stanovení hodnoty dávky, při které nejsou pozorovány (nepříznivé) účinky (NO(A)EL), nebo nejnižší dávky, při které jsou pozorovány (nepříznivé) účinky (LO(A)EL), nebo dolní odhad referenční dávky (BMDL) (u zkoušek bezpečnosti);
  - m) hmotnost ošetřených zvířat;
  - n) doживost a snáška (v příslušných případech);
  - o) specifická aktivita a izotopová čistota značených látek (u zkoušek reziduí);
  - p) odběr vzorků, velikost vzorků a jejich uchovávání;
  - q) analytické metody: celý popis postupu, včetně přípravy analytických vzorků, přístrojové techniky a údajů odvozených od standardů, kontrolních tkání, obohacených tkání a tkání se vzniklými rezidui; musí být poskytnuty údaje o validaci analytické metody, včetně meze detekce, meze kvantifikace, lineárního průběhu v relevantním rozpětí koncentrací a kolem něj, stability, přesnosti a citlivosti k interferencím;
  - r) primární údaje všech výsledků zkoušek včetně údajů o analytické metodě použité k určení reziduí v požitelných tkáních nebo produktech, metody výpočtu.
- I.6. Pro biologické látky jiné, než jsou látky uvedené v čl. 1 odst. 2 písm. a) nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009<sup>(1)</sup>, platí:
- a) stanoví se u nich běžný MLR, pokud je biologická látka podobná chemické látce do té míry, že by mohla být vyrobena chemickou syntézou, a představuje tak podobné obavy jako chemická látka a lze očekávat, že bude zanechávat rezidua stejným způsobem jako chemická látka (např. cytokiny, hormony);
  - b) jsou hodnoceny případ od případu, pokud je biologická látka nepodobná chemické látce do té míry, že je složitější než chemicky syntetizované farmakologicky účinné látky, a může tak obsahovat více chemických typů, jejichž rezidua mohou být obecně buňky, aminokyseliny, lipidy, sacharidy, nukleové kyseliny a produkty jejich rozkladu.
- I.7. U biologických látek nepodobných chemickým je vyžadována zpráva popisující vědecký základ žádosti týkající se toho, zda je, či není vyžadováno úplné hodnocení MLR s těmito informacemi:
- a) povaha biologické látky (např. buňka, tkáň, živý či usmrcený organismus) a srovnání s podobnými biologickými látkami, jimž jsou spotřebitelé, jak je známo, běžně vystaveni;
  - b) popis mechanismu působení zásadního pro léčebný účinek látek a případně informace o účinnosti tohoto mechanismu;
  - c) osud látky v ošetřeném zvířeti (tj. zda je biologicky dostupná, zda jsou rezidua očekávána v potravinových komoditách);
  - d) jakákoli aktivita, kterou látka může mít v zažívacím ústrojí člověka (zda jsou rezidua neaktivní nebo působí lokálně);
  - e) systémová dostupnost reziduí po požití reziduí spotřebiteli společně s odhadem expozice spotřebitelů v nehorším případě.

Výše poskytnuté informace musí být vyhodnoceny v souladu s pokyny, které zveřejnila Evropská agentura pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“), aby tak bylo možné určit, zda je nutné hodnocení MLR. Biologické látky, u nichž je vyvozeno, že hodnocení MLR není vyžadováno, zveřejní agentura v seznamu takových látek.

<sup>(1)</sup> Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009, ze dne 6. května 2009, kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 152, 16.6.2009, s. 11).

- I.8. Některé aspekty údajů, které mají být předloženy na podporu uplatnění MLR u látky v případě použití u menšinových živočišných druhů nebo při menšinovém použití, mohou být omezeny v porovnání s požadavky týkajícími se látky, která do této kategorie nespadá. Hodnocení vychází z požadavků na údaje stanovených agenturou v „Pokynech k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k menšinovému použití nebo pro menšinové živočišné druhy/pro omezený trh“ <sup>(1)</sup>.
- I.9. Obecné zásady pro odvozování MLR u biocidních přípravků používaných v chovu zvířat stanovené v článku 10 nařízení (ES) č. 470/2009 jsou stejné jako u veterinárních léčivých přípravků.
- II. DOKUMENTACE O BEZPEČNOSTI
- II.1. Pro hodnocení MLR u látek, které nebyly předtím používány u živočišných druhů určených k produkci potravin, je vyžadován celý soubor dokumentace o bezpečnosti popsany v tomto oddíle.
- II.2. Jsou-li k dispozici odpovídající a vysoce kvalitní údaje z literatury, v nichž jsou popsány veškeré podrobnosti o studii, je možné se opřít o ně místo o celý protokol studie zadané žadatelem.
- II.3. Nejsou-li k dispozici údaje pro standardní cílové ukazatele, je vyžadováno důkladné odůvodnění.
- II.4. **Podrobné a kritické shrnutí**
- II.4.1. Je vyžadováno podrobné a kritické shrnutí dokumentace o bezpečnosti.
- II.4.2. Podrobné a kritické shrnutí musí:
- zahrnovat jasné stanovisko k vhodnosti předložených údajů s ohledem na aktuální vědecké poznatky;
  - obsahovat úvod popisující skutečný nebo navržený způsob použití posuzované látky v chovu zvířat a shrnutí jakýchkoli dalších zkušeností s jejím používáním;
  - brát v úvahu míru, do jaké je dotčená látka podobná jiným známým látkách, které mohou být významné pro hodnocení;
  - zahrnovat všechny standardní požadavky na doložení údajů, jak stanoví prováděcí nařízení Komise (EU) 2017/12 <sup>(2)</sup>, poskytnout kritické hodnocení dostupných experimentálních studií a výklad výsledků;
  - poskytovat vědecké odůvodnění vynechání jakýchkoli studií, které jsou popsány v tomto oddíle;
  - zabývat se požadavky na dodatečné studie;
  - poskytovat popis a vysvětlení klíčových zjištění každé studie. Musí být diskutovány následující náležitosti: použité druhy zvířat, počet (počty) použitých zvířat, cesta (cesty) podání, dávkování, délka léčby, dosažená expozice, vztah mezi dávkou a odpovědí, povaha nežádoucích účinků (jejich nástup a trvání, jejich závislost na dávce a reverzibilita a veškeré rozdíly související s živočišnými druhy nebo pohlavím), známé důležité vztahy mezi strukturou a účinkem a význam zjištění pro lidské spotřebitele;
  - obsahovat odůvodnění pro NO(A)EL nebo LO(A)EL nebo BMDL navržené pro každou studii;
  - shrnovat a prodiskutovat příslušnou vědeckou literaturu, včetně protokolů hodnocení, která uskutečnily jiné vědecké instituce (např. Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA), Evropská agentura pro chemické látky (ECHA) a Společný výbor expertů Organizace OSN pro výživu a zemědělství (FAO) a Světové zdravotnické organizace (WHO) pro potravinářské přídatné látky (JECFA)). Jsou-li použity podrobné odkazy na publikovanou vědeckou literaturu, musí být pokud možno splněny všechny požadavky stanovené v bodě I.5;

<sup>(1)</sup> Požadavky na údaje o bezpečnosti a reziduích týkající se veterinárních léčivých přípravků určených k menšinovému použití nebo pro menšinové živočišné druhy/pro omezený trh ([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> Prováděcí nařízení Komise (EU) 2017/12 ze dne 6. ledna 2017 týkající se formátu a obsahu žádostí o stanovení maximálních limitů reziduí v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 (Úř. věst. L 4, 7.1.2017, s. 1).

- j) obsahovat informace o kvalitě šarží zkoušených látek použitých ve studiích bezpečnosti. Musí být uvedena jakákoli spojitost mezi zjištěními a kvalitou zkoušených látek a/nebo léčivých přípravků. V případě potřeby musí být předloženo kritické hodnocení nečistot přítomných v účinné složce a musí být poskytnuty informace o jejich případných biologických účincích. Musí být prodiskutovány důsledky jakýchkoli rozdílů chiralit, chemické formy a profilu nečistot mezi použitou látkou ve studiích bezpečnosti a formou, která má být uvedena na trh;
- k) prodiskutovat statut správné laboratorní praxe předložených studií;
- l) prodiskutovat možné nedostatky plánu a provedení studií a jejich dokumentace s odkazem na zveřejněné pokyny agentury a další pokyny. Musí být upozorněno na jakékoli odchylky od použitelných pokynů a dopad odchylky musí být prodiskutován a vědecky odůvodněn;
- m) obsahovat komentář k použití pokusných zvířat ve studiích a k tomu, zda jsou studie prováděny v souladu se směrnicí 2010/63/EU;
- n) poskytovat odůvodnění výběru kritických NO(A)EL nebo BMDL a odvození přijatelného denního příjmu (ADI) s odůvodněním výběru faktorů nejistoty. Není-li navržen žádný ADI nebo je-li vybrána alternativní toxikologická referenční hodnota, musí to být důkladně odůvodněno.

#### II.4.3. Přílohy k podrobnému a kritickému shrnutí obsahují:

- a) seznam odkazů – seznam všech odkazů musí být poskytnut v souladu s mezinárodně uznávanými normami. Samotná odkazovaná literatura musí být zahrnuta v dokumentaci;
- b) tabulkové zprávy o studiích – tabulková shrnutí zpráv o studiích. Kromě toho musí být součástí dokumentace úplný soubor zpráv o studiích.

#### II.5. Přesná identifikace látky, na kterou se vztahuje žádost

- II.5.1. Údaje musí prokazovat, že látka byla přesně identifikována a charakterizována s cílem zajistit, aby látka použitá ve studiích bezpečnosti jasně odpovídala látce, která má být použita v praxi.
- II.5.2. Musí být identifikovány šarže použité ve studiích bezpečnosti a musí být poskytnuty náležitě specifikace, včetně čistoty (koncentrace nečistot), poměrů izomerů a optických izomerů, rozpustnosti a jakéhokoli jiného faktoru, který může ovlivnit její účinek.
- II.5.3. Informace o chemických a fyzikálně-chemických vlastnostech látky by měly umožnit identifikaci a/nebo řešení obav na základě známých vlastností látky s podobnými chemickými a fyzikálně-chemickými vlastnostmi.

#### II.6. Farmakologie

##### II.6.1. Farmakodynamika

- II.6.1.1. Cílem údajů ze studií farmakodynamiky musí být umožnění identifikace a popisu způsobu/mechanismů účinku, které jsou základem zamýšlených léčebných účinků, jakož i těch, které jsou základem nežádoucích účinků/vedlejších účinků. Tyto studie musí být navrhovány případ od případu s přihlédnutím k dostupným informacím o pravděpodobných farmakologických účincích látky.
- II.6.1.2. Zvláštní pozornost je třeba věnovat farmakodynamickým účinkům látky, které se mohou objevit v dávkách, které jsou nižší než dávky potřebné k vyvolání toxikologických účinků, s přihlédnutím k potřebě odvodit farmakologický ADI.
- II.6.1.3. Studie významné pro zjištění farmakologického ADI musí identifikovat nebo charakterizovat způsob účinku, vztah mezi dávkou a odpovědí a musí pokud možno určit NOEL nebo BMDL a musí být použity jako výchozí bod, z něhož je odvozen farmakologický ADI. Pokud jsou k dispozici vhodné údaje ze studií u člověka (např. u látek s historií použití v humánním lékařství), jsou obvykle nejužitečnější při identifikaci farmakologických NOEL nebo BMDL. Je třeba se řídit pokyny, které zveřejnila agentura a které se týkají stanovení farmakologického ADI <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Přístup ke stanovení farmakologického přijatelného denního příjmu (ADI) ([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. Údaje o farmakodynamických účincích látky musí:
- umožnit identifikaci a popis způsobu/mechanismu účinku látky;
  - umožnit charakterizaci vztahu mezi dávkou a odpovědí pro příslušné farmakologické cílové ukazatele;
  - poskytnout objasnění potenciálních toxických účinků látky na základě poznatků o známých účincích jiných látek s podobnými farmakodynamickými vlastnostmi;
  - pomoci pochopit mechanismy, které jsou základem nepříznivých účinků sledovaných v toxikologických studiích;
  - v určitých případech poskytnout informace o významu účinků sledovaných u laboratorních zvířat pro člověka.
- II.6.1.5. Nejsou-li farmakodynamické údaje poskytnuty, jejich absence musí být vědecky odůvodněna a dopad jejich absence musí být prodiskutován.
- II.6.1.6. Není-li odvozen farmakologický ADI, musí být jeho absence vědecky odůvodněna.
- II.6.2. *Farmakokinetika*
- II.6.2.1. Farmakokinetická šetření poskytují informace o absorpci látky, její distribuci a perzistenci v tkáních, jejím metabolismu a vylučování. Ve farmakokinetických studiích by hlavní cestou podání mělo být podání perorální, jelikož to je způsob, jakým dochází k expozici spotřebitelů.
- II.6.2.2. Metabolity vytvářené u laboratorních druhů zvířat se porovnávají s metabolity nalezenými u cílových druhů zvířat v souladu s pokyny uvedenými v programu Mezinárodní spolupráce při harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčiv (VICH) – VICH GL47: *Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: srovnávací studie metabolismu u laboratorních zvířat* (<sup>1</sup>).
- II.6.2.3. Farmakokinetické údaje získané ze studií u laboratorních zvířat se používají k modelování osudu látky přijaté člověkem.
- II.6.2.4. Farmakokinetické údaje u laboratorních zvířat se používají též k určení, zda metabolity, které spotřebitelé přijmou v potravinových komoditách živočišného původu, produkují i laboratorní zvířata používaná při zkouškách bezpečnosti. To je nutné k určení relevantnosti toxikologických účinků a hodnot NO(A)EL nebo BMDL získaných v toxikologických studiích. Pokud laboratorní zvířata produkují stejné metabolity, jako jsou ty, které produkují zvířata určená k produkci potravin, má se za to, že laboratorní zvířata byla sama vystavena metabolitům, které by konzumovali lidé. To je zpravidla bráno jako důkaz, že bezpečnost metabolitů byla v toxikologických studiích náležitě posouzena. Nevznikají-li metabolity produkované cílovými druhy zvířat ve studiích u laboratorních zvířat, může být nutné provést studie bezpečnosti s hlavním metabolitem či hlavními metabolity vznikajícím (vznikajícími) v cílovém zvířeti.
- II.6.2.5. Farmakokinetické údaje mohou též pomoci vysvětlit neobvyklé výsledky, jichž bylo dosaženo ve studiích toxicity, jakým je např. zjevně nedostatečná odpověď na dávku, není-li léčivý přípravek dobře absorbován.
- II.6.3. *Toxikologie*
- II.6.3.1. *Obecné zásady*
- II.6.3.1.1. Při studiích na zvířatech se použije perorální podání, jelikož to je způsob expozice spotřebitelů.
- II.6.3.1.2. Studie na zvířatech se provádějí na zavedených kmenech laboratorních zvířat, pro něž jsou k dispozici historické údaje. Každá látka musí být zkoušena na druhu a kmenu zvířat, které jsou nejlepším modelem pro její účinky na člověka.

(<sup>1</sup>) Studie VICH GL47 pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí u veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: srovnávací studie metabolismu laboratorních zvířat ([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. Látka, která má být zkoušena, musí být účinná látka. Avšak pokud rezidua v potravinách získaných z ošetřovaných zvířat zahrnují významné množství metabolitu, který však nevzniká u laboratorních druhů zvířat, může být nutné posoudit toxicitu metabolitu zvlášť.
- II.6.3.1.4. *Je zapotřebí se řídit pokynem VICH GL33: Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: obecný přístup ke zkouškám* <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.2. Toxicita po jedné dávce (je-li k dispozici)
- II.6.3.2.1. Studie akutní toxicity mohly být provedeny z jiných důvodů, nežli je hodnocení bezpečnosti spotřebitelů (např. pro účely hodnocení bezpečnosti přípravku pro uživatele) nebo byly možná publikovány v literatuře. Zprávy o takových studiích se předkládají jako součást dokumentace o bezpečnosti.
- II.6.3.2.2. Údaje o akutní toxicitě, které mohou přispívat k celkovému obrazu toxikologického profilu látky a mohou upozornit na účinky, které je třeba hledat v dlouhodobějších studiích, musí být poskytnuty, jsou-li k dispozici.
- II.6.3.3. Toxicita po opakované dávce
- II.6.3.3.1. *Zkouška toxicity po opakovaném perorálním podání (90 dní)*
- II.6.3.3.1.1. Údaje ze studií toxicity po opakovaném perorálním podání (90 dní) se poskytnou jak u hlodavců, tak u jiných druhů zvířat, které nenáleží mezi hlodavce, společně s důvody pro výběr druhů s přihlédnutím k jakýmkoli dostupným poznatkům o metabolismu látky u zvířat a člověka.
- II.6.3.3.1.2. Údaje ze studií zkoušení toxicity po opakovaném perorálním podání musí:
- umožnit hodnocení funkčních a morfoloických změn v důsledku opakovaného podání zkoušené látky či látek a toho, jak tyto změny souvisejí s dávkou;
  - umožnit stanovení hodnot NO(A)EL, LO(A)EL nebo BMDL;
  - poskytnout informace o výběru velikosti dávek pro chronické studie, jakož i o výběru nejvhodnějších druhů pro chronické studie.
- II.6.3.3.1.3. Pokyny k provedení studií po opakovaném podání (90 dní) jsou poskytnuty v dokumentu *VICH GL31: Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkouška toxicity po opakovaném podání (90 dní)* <sup>(2)</sup> a musí být dodržovány. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- II.6.3.3.1.4. Absence studií toxicity po opakovaném perorálním podání (90 dní) u hlodavců a/nebo jiných druhů zvířat, než jsou hlodavci, musí být vědecky odůvodněna a dopad jejich absence musí být prodiskutován.
- II.6.3.3.2. *Zkouška (chronické) toxicity po opakovaném podání*
- II.6.3.3.2.1. Zkouška chronické toxicity se provádí nejméně u jednoho druhu zvířat. Musí se jednat o nejvhodnější druh vybraný na základě všech dostupných vědeckých údajů, včetně výsledků 90denní studie, přičemž standardním druhem je potkan.
- II.6.3.3.2.2. Údaje ze studií zkoušení chronické toxicity po perorálním podání musí umožnit:
- hodnocení funkčních a morfoloických změn v důsledku opakovaného podání zkoušené látky či látek a toho, jak tyto změny souvisejí s dávkou;
  - stanovení hodnot NO(A)EL, LO(A)EL nebo BMDL.

<sup>(1)</sup> VICH GL33: Studie bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: obecný přístup ke zkouškám ([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: Studie bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkouška toxicity po opakovaném podání (90 dní) ([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. Pokyny k provedení (chronických) studií po opakovaném podání jsou poskytnuty v dokumentu VICH GL37: *Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkouška (chronické) toxicity po opakovaném podání* (1) a musí být dodržovány. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- II.6.3.3.2.4. Není-li studie (chronické) toxicity po opakovaném perorálním podání poskytnuta, musí být její absence vědecky odůvodněna a dopad její absence musí být prodiskutován.
- II.6.3.4. Snášitelnost u cílových druhů, je-li k dispozici
- II.6.3.4.1. Pro účely hodnocení bezpečnosti spotřebitele nejsou vyžadovány údaje o snášitelnosti u cílových druhů zvířat. Avšak pokud byly příslušné údaje získány nebo jsou publikovány v literatuře, předkládají se jako součást dokumentace o bezpečnosti.
- II.6.3.4.2. Jsou-li k dispozici údaje o snášitelnosti u cílových druhů, mohou přispět k celkovému obrazu toxikologického profilu látky a mohou upozornit na účinky, které je třeba hledat ve studiích toxicity.
- II.6.3.5. Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity
- II.6.3.5.1. *Studie účinků na reprodukci*
- II.6.3.5.1.1. Zkouška obecné reprodukční toxicity se provádí nejméně u jednoho druhu, přičemž standardním druhem je potkan. Uplatňuje se perorální cesta podání.
- II.6.3.5.1.2. Cílem zkoušek účinků na reprodukci je identifikovat a charakterizovat nežádoucí účinky zkoušené látky na reprodukční schopnost exponovaných dospělých jedinců, jakož i na normální vývoj jejich potomků.
- II.6.3.5.1.3. Zkoušky identifikují potenciální účinky na samčí a samičí rozmnožovací schopnost, včetně funkcí pohlavních žláz, říjového cyklu, způsobu chování při páření, březnosti, porodu, laktace, odstavení, růstu a vývoje potomstva. Tyto studie mohou poskytnout i informace o nežádoucích vývojových účincích, jako je teratogeneze.
- II.6.3.5.1.4. Naznačují-li důkazy výskyt účinků na vývoj centrální nervové soustavy, mohou být vyžadována specifická vyšetření těchto účinků, například hodnocením výsledků jiných zkoušek (viz oddíl II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Údaje umožní stanovení NO(A)EL, LO(A)EL nebo BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Pokyny k provedení studií zkoušení reprodukční toxicity jsou poskytnuty v dokumentu VICH GL22: *Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky reprodukce* (2) a musí být dodržovány. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- II.6.3.5.1.7. Není-li studie reprodukční toxicity poskytnuta, musí být její absence vědecky odůvodněna a dopad její absence musí být prodiskutován.
- II.6.3.5.2. *Studie vývojové toxicity*
- II.6.3.5.2.1. Cílem studií vývojové toxicity je odhalit jakékoli nežádoucí účinky na březí samice a vývoj embrya a plodu v důsledku expozice od uhníždění vajíčka v děloze po celou březost. Takové účinky mohou zahrnovat zvýšenou toxicitu u březích samic, úmrtí embrya/plodu, změněný růst plodu a strukturální odchylky a anomálie plodu.
- II.6.3.5.2.2. Jsou-li u potkanů sledovány jasné důkazy teratogenity, není studie na druhém zvířecím druhu nutná, s výjimkou případů, kdy přezkum všech klíčových studií naznačuje, že by ADI vycházel ze studie teratogenity na potkanech. Testování na druhém zvířecím druhu (zpravidla králík) se předpokládá v případě, že u potkanů nebyly pozorovány žádné důkazy o teratogenitě nebo byly zjištěny nejasné výsledky.

(1) VICH GL37: Bezpečnost veterinárních léčiv v potravinách: zkouška (chronické) toxicity po opakovaném podání ([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)).

(2) VICH GL22: Studie bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky reprodukce ([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. Pokyny k přístupu ke zkouškám vývojové toxicity jsou popsány v dokumentu VICH GL32: *Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky vývojové toxicity* <sup>(1)</sup>. Pokyn poskytuje víceúrovňový přístup, přičemž zkouška musí nejprve proběhnout u jednoho druhu (potkan). Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- II.6.3.5.2.4. Studie se provádí po perorálním podání.
- II.6.3.5.2.5. Údaje umožní stanovení NO(A)EL, LO(A)EL nebo BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Není-li studie vývojové toxicity poskytnuta, musí být její absence vědecky odůvodněna a dopad její absence musí být prodiskutován.
- II.6.3.6. Genotoxicita
- II.6.3.6.1. Ve většině případů musí být testovaná látka pouze výchozí látka. Avšak v některých případech může být zapotřebí vyzkoušet navíc jeden nebo více hlavních metabolitů zvlášť. To by platilo v případě, kdyby hlavní metabolit, který vzniká u cílových druhů zvířat, nevznikal u laboratorních druhů zvířat.
- II.6.3.6.2. VICH GL23: *Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky genotoxicity* <sup>(2)</sup> identifikuje standardní soubor zkoušek doporučených k řešení genotoxického potenciálu látky. Standardní soubor zahrnuje zkoušky zaměřené na odhalení mutagenních, klastogenních a aneugenních účinků. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- II.6.3.6.3. Výsledky zkoušek genotoxicity se používají k hodnocení toho, zda bude látka pravděpodobně způsobovat genetické poškození, které může přecházet z mateřské buňky na dceřiné buňky, a to buď přímými, nebo nepřímými účinky na kyselinu deoxyribonukleovou (DNA).
- II.6.3.6.4. O expozici některým genotoxickým látkám je známo, že je spojována s karcinogenezí, a v důsledku toho musí být zřetelně pozitivní nálezy ve zkouškách genotoxicity považovány za známku toho, že látka může být karcinogenní. Jelikož o mutacích zárodečných buněk je známo, že jsou spojeny s onemocněním, musí být navíc zřetelně pozitivní nálezy ve zkouškách genotoxicity považovány za známku toho, že látka může vyvolávat dědičnou chorobu (reprodukční toxicita).
- II.6.3.6.5. Záměrné používání genotoxických látek, které působí přímo na DNA, není v léčivech pro zvířata určena k produkci potravin přijatelné.
- II.6.3.6.6. Výsledky zkoušek genotoxicity musí přispívat k hodnocení potřeby údajů o karcinogenitě. Dalšími faktory, které je třeba zohlednit při určování potřeby údajů o karcinogenitě, je existence příslušných strukturálních „výstražných signálů“ a výskyt preneoplastických nálezů ve zkouškách toxicity po opakovaném podání.
- II.6.3.6.7. Látka, která přímo vyvolává zřetelně pozitivní nálezy ve zkouškách genotoxicity, může být přijímána pro účely použití u zvířat určených k produkci potravin pouze tehdy, pokud je u nálezů genotoxicity prokázáno, že nejsou pro spotřebitele významné. Součástí takového prokázání mohou být výsledky ze studií karcinogenity prokazující absenci neoplazií. Jsou též zapotřebí údaje o mechanismu působení k prokázání, že mechanismus, který je základem pozorované genotoxicity, není pro spotřebitele významný.
- II.6.3.6.8. V případě absence údajů k prokázání, že pozorovaná genotoxicita není pro spotřebitele významná, vedou zřetelně pozitivní nálezy k závěru, že ADI nelze stanovit a že látka není vhodná k použití u živočišných druhů určených k produkci potravin.
- II.6.3.6.9. Zřetelně negativní výsledky ze standardního souboru zkoušek genotoxicity vedou k závěru, že látka není genotoxická.
- II.6.3.6.10. Jsou-li ve zkouškách genotoxicity zjištěny nejasné výsledky, musí být s ohledem na celkovou váhu důkazů dostupných údajů zvažena potřeba dalších zkoušek.

<sup>(1)</sup> VICH GL32: Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky vývojové toxicity ([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: Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky genotoxicity ([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. Genotoxicita hlavních metabolitů musí být obecně brána tak, že ji pokrývají studie s výchozí látkou. Avšak pokud je hlavní metabolit produkován u cílových druhů, nikoli však u laboratorních živočišných druhů, nemusí být možné učinit závěr o genotoxicitě reziduí bez doplňujících údajů získaných s použitím příslušného metabolitu.
- II.6.3.6.12. V zásadě není vyžadována identifikace minoritních metabolitů.
- II.6.3.6.13. Minoritní metabolity jsou metabolity, které se vyskytují v koncentracích nižších než 100 µg/kg nebo které tvoří méně než 10 % celkových reziduí, jak je popsáno v dokumentu *VICH GL46: Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí u veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: studie metabolismu k určení množství a identifikaci povahy reziduí* <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.6.14. Pokud je struktura minoritního metabolitu známa nebo může být stanovena na základě hypotézy a pokud metabolit působí přímo na DNA nebo se jeho působení na DNA očekává, musí být řešeno potenciální riziko pro spotřebitele. Musí být poskytnuty důkazy, které potvrdí, že jeho koncentrace je natolik nízká, že může být v podstatě považována za bezpečnou, tj. koncentrace musí být dostatečně nízká na to, aby mohlo být zajištěno, že zvýšené riziko rakoviny vyplývající z expozice spotřebitelů látce bude nižší než 1 z 10<sup>6</sup>. Toho lze dosáhnout buď pomocí konkrétních chemických údajů, nebo při absenci takových údajů pomocí koncepce toxikologicky významné prahové hodnoty (TTC), která poskytuje přístup pro kvantifikaci rizika spojeného s danou expozicí látky. Je třeba se řídit pokyny, které o přístupu TTC zveřejnil úřad EFSA a WHO <sup>(2)</sup>.
- II.6.3.6.15. Podobně pokud panují obavy, že minoritní metabolit přítomný v potravinách živočišného původu je ve spotřebiteli dále metabolizován a tvoří se při tom látka reagující s DNA, musí být předloženy důkazy o tom, že k expozici spotřebitelů dochází na úrovních, které jsou dostatečně nízké na to, aby byly v podstatě považovány za bezpečné.
- II.6.3.6.16. V případě kterékoli z těchto látek (potenciálně genotoxických minoritních metabolitů produkováných v cílovém zvířeti nebo v lidském spotřebiteli) musí koncentrace reziduí přítomných v potravinách živočišného původu ve všech časových bodech po zahájení ošetření dosáhnout expozice spotřebitelů nižší než TTC. Jelikož nelze vyloučit možnost expozice před ochrannou lhůtou a vzhledem k závažnému účinku, který nelze opřít o prahovou hodnotu, nestačí prokázat snížení obsahu na koncentraci v souladu s TTC při dosažení časového bodu, v němž rezidua klesnou pod navrhané MLR.
- II.6.3.6.17. Pokud s DNA reaguje více než jeden minoritní metabolit, je v případě absence opačných důkazů třeba předpokládat, že všechny látky reagující s DNA mají tentýž způsob účinku. V důsledku toho celková úroveň látek reagujících s DNA (sumární dávka) musí být porovnána s TTC.
- II.6.3.6.18. U látek a metabolitů, které mohou způsobovat rakovinu v důsledku jiných mechanismů než přímým působením na DNA, se předpokládá, že mají mechanismy působení vycházející z prahové hodnoty. Pokud se takové látky používají ve veterinárních léčivech pro zvířata určená k produkci potravin, stanovují se NO(A)EL nebo BMDL pro příslušné účinky v náležitě odůvodněných studiích.
- II.6.3.7. Karcinogenita
- II.6.3.7.1. *Kritéria pro výběr látek pro zkoušku karcinogenity*
- II.6.3.7.1.1. Dokument *VICH GL28: Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky karcinogenity* <sup>(3)</sup> poskytuje pokyny k faktorům, které je třeba zohlednit při určování potřeby zkoušky karcinogenity, a při zkoušce karcinogenity, kterou je třeba provést, a je nutné se těmito pokyny řídit. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.

<sup>(1)</sup> VICH GL46: Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí u veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: studie metabolismu k určení množství a identifikaci povahy reziduí ([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> Přezkum přístupu s využitím toxikologicky významné prahové hodnoty (TTC) a vývoj nového rozhodovacího stromu o TTC (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

<sup>(3)</sup> VICH GL28: Studie pro hodnocení bezpečnosti veterinárních léčiv v potravinách: zkoušky karcinogenity ([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. V těch případech, kdy je zkouška karcinogenity pokládána za vhodnou, je standardním požadavkem dvouletá studie na potkanech a 18měsíční studie na myších, ačkoli s řádným odůvodněním lze přijmout údaje pouze o jednom druhu hlodavců.
- II.6.3.7.1.3. Genotoxické karcinogeny nejsou akceptovány pro účely použití u zvířat určených k produkci potravin.
- II.6.3.7.1.4. Látka, která vyvolává pozitivní nálezy při zkouškách karcinogenity, může být akceptována pro účely použití u zvířat určených k produkci potravin pouze za předpokladu, že se prokáže, že údaje o karcinogenitě nejsou pro spotřebitele významné (například pokud je o typu zjištěného nádoru známo, že není pro člověka významný), nebo že se prokáže, že karcinogenita je výsledkem mechanismu působení závislém na prahové hodnotě. Ve druhém případě je nutné stanovit NO(A)EL nebo BMDL pro karcinogenitu.
- II.6.3.7.1.5. Není-li zkouška karcinogenity provedena, absence takových údajů musí být vědecky odůvodněna a dopad jejich absence musí být prodiskutován.
- II.6.4. *Další požadavky*
- II.6.4.1. *Obecné zásady*
- II.6.4.1.1. Potřeba údajů o bezpečnosti řešících další možné účinky se určuje případ od případu. Dokument VICH GL33 se zabývá potřebou dalších zkoušek.
- II.6.4.1.2. K faktorům, které je třeba vzít v úvahu při uvažování o potřebě takových údajů, patří:
- struktura látky a její podobnost s látkami se známými toxikologickými účinky;
  - klasifikace látky a známé toxikologické vlastnosti jiných látek ve třídě;
  - způsob účinku látky;
  - jakékoli účinky zjištěné ve standardních studiích toxicity, které odůvodňují další šetření (např. imunotoxicita, neurotoxicita nebo endokrinní dysfunkce);
  - existence publikované literatury upozorňující na příslušná zjištění, včetně literatury týkající se účinků zjištěných u lidí vystavených látce.
- II.6.4.2. *Zvláštní studie (např. imunotoxicita, neurotoxicita)*
- II.6.4.2.1. *Imunotoxicita*
- II.6.4.2.1.1. Pokud jsou příslušné účinky zjištěny ve studiích opakované dávky nebo jiné toxicity (např. změny hmotnosti lymfoidních orgánů a/nebo histologické změny a změny v buněčném profilu lymfoidních tkání, kostní dřeň nebo periferních leukocytů), mohou být vyžadovány další funkční zkoušky. Zkoušející odůvodní povahu jakékoli další zkoušky s ohledem na pozorování zaznamenaná v jiných studiích toxicity.
- II.6.4.2.1.2. U některých skupin látek (např. beta-laktamových antibiotik), o nichž je známo, že u citlivých jedinců vyvolávají hypersenzitivní (alergické) reakce, musí být poskytnuty údaje o úrovních expozice, které byly spojeny s hypersenzitivními reakcemi.
- II.6.4.2.1.3. Je třeba poskytnout podrobnosti o všech imunologických studiích prováděných s látkou jako součást jakéhokoli aspektu pro posuzování (např. testování senzibilizace provedená pro studie bezpečnosti uživatele nebo účinnosti u imunomodulačních látek). Musí být poskytnuty také veškeré zprávy o nežádoucích účincích u člověka.
- II.6.4.2.1.4. Údaje získané z takových studií musí být vzaty v úvahu při určování toxikologického ADI nebo alternativního limitu.
- II.6.4.2.2. *Neurotoxicita, vývojová neurotoxicita a opožděná neurotoxicita*
- II.6.4.2.2.1. Zkoušky neurotoxicity jsou vyžadovány v případech, kdy studie opakované dávky naznačují, že zde mohou existovat příslušné obavy.

- II.6.4.2.2.2. U látek, u nichž se v jiných toxikologických chemických analýzách ukázalo, že způsobují histologické, biofyzikální nebo biochemické změny nervové soustavy nebo že způsobují neurobehaviorální změny, je též nutné provést zkoušky neurotoxicity. Fyzikálně-chemické vlastnosti, informace o strukturální aktivitě a zaznamenané nežádoucí účinky u člověka mohou navíc naznačit potřebu zkoušek neurotoxicity.
- II.6.4.2.2.3. Zkoušky neurotoxicity se provádějí s perorálním podáním a řídí se doporučeními Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) Pokyny ke zkouškám pro chemické látky – pokyn ke zkoušce č. 424 <sup>(1)</sup> o metodice, která se používá ve studiích neurotoxicity u hlodavců. Tuto studii lze provádět jako samostatnou studii nebo ji lze začlenit do jiných studií toxicity po opakovaném podání.
- II.6.4.2.2.4. Ačkoli se pokyn OECD ke zkoušce č. 424 nezabývá konkrétně účinky na aktivitu acetylcholinesterázy, musí být tento cílový ukazatel začleněn do všech studií toxicity po opakovaném podání u konkrétních látek, o nichž je známo nebo existuje podezření, že takto působí (např. organofosfáty nebo karbamáty). Zkoušky inhibice cholinesterázy musí zahrnovat alespoň měření v mozku a erytrocytech.
- II.6.4.2.2.5. Bylo-li prokázáno, že látka má neuropatologický nebo neurotoxický účinek u dospělých nebo způsobuje jiné typy toxicity naznačující vliv na nervovou soustavu ve stadiu vývoje, mohou být nutné zkoušky vývojové neurotoxicity. V takovém případě je nutné se řídit pokynem OECD ke zkoušce č. 426 <sup>(2)</sup>, který doporučuje metodiku, která se má používat ve studiích vývojové neurotoxicity. Zkoušky vývojové neurotoxicity stanovuje i rozšířená studie jednogeneční reprodukční toxicity (pokyn OECD ke zkoušce č. 443 <sup>(3)</sup>).
- II.6.4.2.2.6. Organofosfáty se zkoušejí z hlediska zpožděné neurotoxicity testováním na slepicích, jehož součástí je měření specifické esterázy (NTE) v mozkové tkáni. Je třeba vzít v úvahu jednorázovou expozici (pokyn OECD ke zkoušce č. 418 <sup>(4)</sup>) a opakovanou expozici (pokyn OECD ke zkoušce č. 419 <sup>(5)</sup>). Zatímco studie účinku jednorázové dávky provedené podle pokynu OECD ke zkoušce č. 418 mohou umožnit pouze identifikaci účinku opožděné neurotoxicity, studie po opakovaném podání (pokyn OECD ke zkoušce č. 419) mohou umožnit identifikaci NO(A)EL nebo BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Studie neurotoxicity umožňují stanovit NO(A)EL, LO(A)EL nebo BMDL, které je třeba vzít v úvahu při určování toxikologického ADI nebo alternativního limitu.
- II.6.4.3. Mikrobiologické vlastnosti reziduí
- II.6.4.3.1. *Možné účinky na střevní mikroflóru člověka*
- II.6.4.3.1.1. U látek s antimikrobiálním působením se u dávek nižších, než jsou dávky, které podle zkoušek toxicity vyvolávají toxicitu, mohou objevit antimikrobiální účinky na střevní mikroflóru člověka. U takových látek se mikrobiologický ADI stanoví v souladu s dokumentem VICH GL36: *Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: obecný přístup ke stanovení mikrobiologického ADI* <sup>(6)</sup>.
- II.6.4.3.1.2. Údaje se použijí k odvození mikrobiologického ADI.
- II.6.4.3.1.3. Rizika, která vyplývají z reziduí, musí být zřetelně odlišena od možného rizika pro veřejné zdraví spojeného s příjmem potravin živočišného původu, které obsahují rezistentní bakterie vyselektované tlakem antimikrobiální léčby.

<sup>(1)</sup> Zkouška OECD č. 424: studie neurotoxicity u hlodavců ([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> Zkouška OECD č. 426: studie vývojové neurotoxicity ([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> Zkouška OECD č. 443: rozšířená studie jednogeneční reprodukční toxicity ([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> Zkouška OECD č. 418: opožděná neurotoxicita látek typu organofosfátů po akutní expozici ([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> Zkouška OECD č. 419: opožděná neurotoxicita látek typu organofosfátů: 28denní studie opakované dávky ([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: Studie pro hodnocení bezpečnosti reziduí veterinárních léčiv v potravinách: obecný přístup ke stanovení mikrobiologického 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. Jak je popsáno v dokumentu VICH GL36, musí být v souvislosti se stanovením mikrobiologického ADI řešeny následující dva cílové ukazatele:
- narušení kolonizační bariéry – první cílový ukazatel řeší otázku, zda příjem reziduí antimikrobiálně účinných látek v potravinách živočišného původu představuje riziko pro lidské zdraví v důsledku narušení funkce kolonizační bariéry normální střevní mikrobioty;
  - nárůst populace rezistentních bakterií – druhý cílový ukazatel řeší otázku, zda příjem reziduí antimikrobiálně účinných látek představuje riziko pro lidské zdraví v důsledku nárůstu populace rezistentních bakterií buď z důvodu získání rezistence původně citlivými bakteriemi, nebo z důvodu poměrného nárůstu podílu méně citlivých organismů.
- II.6.4.3.1.5. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- II.6.4.3.1.6. Není-li provedena žádná zkouška účinků na střevní mikroflóru člověka, absence takových údajů musí být vědecky odůvodněna a dopad jejich absence musí být prodiskutován.
- II.6.4.4. Pozorování u člověka
- II.6.4.4.1. Musí být poskytnuty veškeré dostupné údaje o zdravotních účincích zjištěných u člověka po expozici látce. Takové údaje se mohou týkat záměrné expozice člověka (např. když se látka používá v humánním lékařství) nebo nezáměrné expozice (např. zprávy o expozici při práci). Takové údaje se mohou zaměřovat na epidemiologické, farmakologické, toxikologické nebo klinické nálezy.
- II.6.4.4.2. Údaje související s expozicí člověka mohou poskytnout cenné doplňující informace o celkovém toxikologickém profilu látky, stejně jako mohou poskytnout informace o porovnání citlivosti člověka a zvířat, a to i v případech, že nemohou být použity k odvození ADI. V některých případech mohou být takové údaje užitečné k podložení argumentů týkajících relevance (nebo irelevance) některých zjištění u laboratorních zvířat.
- II.6.5. *Zjištění jiných institucí EU nebo mezinárodních vědeckých institucí*
- II.6.5.1. Pokud příslušná hodnocení bezpečnosti látky uskutečnily jiné instituce EU nebo mezinárodní vědecké instituce, včetně EFSA, ECHA, JECFA a společných zasedání FAO/WHO k reziduíům pesticidů (JMPR), je nutné na toto upozornit společně s dosaženými závěry.
- II.6.6. *Stanovení ADI nebo alternativního limitu*
- II.6.6.1. Stanovení ADI
- ADI se obecně odvozuje z farmakologických, toxikologických nebo mikrobiologických údajů, ačkoli v případě, že existují vhodné údaje, může být odvozen z údajů týkajících se člověka.
- II.6.6.1.1. *Odvození toxikologického ADI*
- II.6.6.1.1.1. Toxikologický ADI se odvodí vydělením vybrané toxikologické NO(A)EL/BMDL faktorem nejistoty, aby byla zohledněna možná odchylka mezi druhy (tj. rozdíly citlivosti člověka a laboratorních zvířat) a odchylka v rámci druhu (tj. rozdíly citlivosti v rámci lidské populace). Faktor nejistoty lze upravit tak, aby byly dle potřeby zohledněny další nejistoty (viz níže).
- II.6.6.1.1.2. Vzorec používaný ke stanovení toxikologického ADI je následující:
- $$\text{ADI (mg/kg živé hmotnosti/den)} = \text{NOAEL nebo BMDL (mg/kg živé hmotnosti/den)} \text{ vydělený faktorem nejistoty}$$
- II.6.6.1.1.3. Musí být odůvodněn výběr NO(A)EL nebo BMDL a faktoru nejistoty.
- II.6.6.1.1.4. Není-li odůvodněno jinak, odvodí se toxikologický ADI z nejnižší hodnoty NO(A)EL nebo BMDL stanovené v toxikologických studiích na nejcitlivějších druzích. Za některých okolností může být možné odůvodnění použití alternativní výchozí hodnoty (např. pokud existují údaje prokazující, že účinek zjištěný u LO(A)EL u nejcitlivějších druhů není významný pro člověka).

- II.6.6.1.1.5. Používá-li se přístup referenční dávky (BMD), použije se pro odvození ADI jako výchozí hodnota BMDL. Ve většině případů se neočekává, že se výběr kritického cílového ukazatele změní, pokud se bude používat BMDL oproti přístupu NO(A)EL, jelikož se uplatňují stejná biologická kritéria.
- II.6.6.1.1.6. Při stanovování standardních hodnot pro míru odezvy, pro kterou je odvozena BMDL (tj. odezva referenční dávky (BMR)), při výběru doporučených modelů dávka-odpověď a rovněž pro zpracování výsledků analýzy BMD je nutno se řídit pokyny ve vědeckém stanovisku úřadu EFSA k uplatňování přístupu referenční dávky při hodnocení rizik<sup>(1)</sup>.
- II.6.6.1.1.7. V souvislosti s faktory nejistoty se automaticky předpokládá, že lidé budou až desetkrát citlivější než zkoušené druhy zvířat a že rozdíl v citlivosti v rámci lidské populace bude v desetinásobném rozpětí. Proto se za předpokladu, že jsou k dispozici vhodné studie, obvykle použije faktor nejistoty 100.
- II.6.6.1.1.8. Pokud výsledky studií na zvířatech naznačují teratogenní účinky při dávkách, které nezpůsobují maternální toxicitu, uplatní se na NO(A)EL nebo BMDL pro teratogenicitu celkový faktor nejistoty až 1 000. U karcinogenů s negenotoxickým prahovým účinkem lze použít faktor nejistoty až 1 000 v závislosti na příslušném mechanismu.
- II.6.6.1.1.9. Může se stát, že nejcitlivější cílový ukazatel bude pozorován u druhu a/nebo ve studii, kde v porovnání s kontrolní skupinou vykazují významné účinky všechny skupiny ošetřených zvířat. V takových případech se přístup BMDL doporučuje pro stanovení výchozího bodu (POD), ze kterého se vychází při odvozování ADI. Případně, pokud je účinek pozorovaný ve skupině s nejnižší dávkou s dostatečně minimální odpovědí, může být možné stanovit ADI na základě tohoto LO(A)EL. V tomto případě se použije další faktor nejistoty od 2 do 5 s cílem zohlednit, že referenční bod LO(A)EL je v neznámém rozsahu nad „skutečnou“ prahovou hodnotou.
- II.6.6.1.1.10. Výběr faktorů nejistoty, které se použijí při odvozování ADI, nezávisí na tom, zda jako POD je brána NO(A)EL, nebo BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Pokud se má ADI stanovit na základě údajů týkajících se člověka, neuplatňuje se žádný faktor nejistoty pro extrapolaci ze zvířat na člověka. Při používání kvalitních údajů týkajících se člověka, z nichž se odvozuje ADI, je tedy vhodné uplatnit faktor nejistoty pouze 10, aby byly vzaty v úvahu rozdíly v individuálních reakcích mezi lidmi.
- II.6.6.1.1.12. Upravení standardního přístupu pro výběr faktorů nejistoty může být přijatelné, je-li poskytnuto vhodné odůvodnění. Například používání faktorů nejistoty souvisejících s (metabolickou) cestou může být vhodné k upravení standardního faktoru nejistoty použitého pro odchylky mezi jednotlivci (v rámci druhu).
- II.6.6.1.1.13. Další upravení desetinásobných faktorů nejistoty v rámci druhu a mezi druhy může být možné případ od případu, pokud toxikokinetické a toxikodynamické údaje podporují takové úpravy faktorů.
- II.6.6.1.1.14. Pro násobení faktorů nejistoty může být vhodné používat pravděpodobnostní přístupy.
- II.6.6.1.1.15. Používání těchto a dalších přístupů pro upravení standardních faktorů nejistoty musí být plně odůvodněno.
- II.6.6.1.1.16. Vzhledem k předchozím úvahám musí mít použitý faktor nejistoty obvykle hodnotu od 10 do 1 000. O dalších hodnotách lze uvažovat s patřičným odůvodněním.
- II.6.6.1.2. *Odvození farmakologického ADI*
- II.6.6.1.2.1. Farmakologický ADI se neodvozuje pro všechny farmakologicky účinné látky, jelikož významné farmakologické cílové ukazatele mohou být zahrnuty v toxikologických studiích. V takových případech nemusí být zapotřebí samostatný toxikologický a farmakologický ADI.

<sup>(1)</sup> Pokyny Vědeckého výboru k uplatňování přístupu referenční dávky při hodnocení rizika (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

II.6.6.1.2.2. Je třeba se řídit pokyny k potřebě farmakologického ADI, jak stanoví pokyn Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP), který se týká přístupu ke stanovení farmakologického ADI <sup>(1)</sup>. Není-li farmakologický ADI odvozen, musí být poskytnuto odůvodnění této absence.

II.6.6.1.2.3. Je-li zapotřebí farmakologický ADI, musí být postup k jeho odvození analogický s postupem popsáním výše v oddíle II.6.6.1.1, jenž se týká odvození toxikologického ADI. Jediný rozdíl spočívá v tom, že výchozí bod použitý k odvození farmakologického ADI musí být nejnižší NOEL nebo BMDL pozorovaný ve farmakologických studiích u nejcitlivějších druhů.

#### II.6.6.1.3. *Odvození mikrobiologického ADI*

II.6.6.1.3.1. Jak je popsáno v oddíle II.6.4.3, mikrobiologické ADI se odvodí pro látky s antimikrobiálním působením. Metodiky pro stanovení mikrobiologického ADI jsou podrobně popsány v dokumentu VICH GL36 a musí být dodržovány.

#### II.6.6.1.4. *Celkový ADI*

Odvodí se případné samostatné farmakologické, toxikologické a mikrobiologické ADI a celkový ADI (tj. ADI použitý při hodnocení rizika a při stanovení MLR) musí být obecně nejnižší hodnota z farmakologického, toxikologického a mikrobiologického ADI.

#### II.6.6.1.5. *Látky s neprahovými účinky*

U látek, které mohou vyvolat neprahové účinky, např. genotoxické karcinogeny, není z důvodu nejistoty při stanovování prahové hodnoty pro tyto účinky možné odvodit NO(A)EL či BMDL. Pro tyto látky nelze odvodit ADI.

#### II.6.6.2. *Alternativy k ADI*

U některých látek nemusí být možné ani smysluplné stanovovat ADI. V takových situacích lze použít alternativy k ADI.

##### II.6.6.2.1. *Látky, pro které byly stanoveny doporučené úrovně dietárního příjmu*

II.6.6.2.1.1. Pro většinu minerálních látek a stopových prvků existuje přirozená základní hladina v částech lidského těla vyplývající z jejich příjmu z potravy a jiných environmentálních zdrojů a jsou součástí specifických homeostatických nebo kumulačních procesů. Je důležité rozlišovat mezi esenciálními stopovými prvky, pro které existuje minimální denní dietární požadavek i horní přijatelná hladina příjmu, a neesenciálními prvky, které jsou považovány za nežádoucí, nebo dokonce toxické pro člověka.

II.6.6.2.1.2. Při hodnocení esenciálních prvků není přístup ADI vhodný, jelikož účinky se mohou objevit na velmi nízkých hladinách expozice, které představují nedostatečný přísun. Pro většinu minerálních látek a stopových prvků stanovily příslušné vědecké instituce (např. EU/EFSA, WHO) doporučené hladiny dietárního příjmu. Odhady denní dietární expozice pro základní prvky lze porovnat s patřičnými referenčními hodnotami, jako je doporučená denní dávka (DDD), dietární referenční hodnoty (dietary reference values, DRV, původně: doporučené denní dávky – recommended daily allowances (RDA)), tolerovatelný denní příjem (tolerable daily intake, TDI) nebo tolerovatelný týdenní příjem (tolerable weekly intake, TWI) a prozatímní tolerovatelný týdenní příjem (provisional tolerable weekly intake, PTWI). Tyto hodnoty lze používat při hodnocení rizika způsobem, který je analogický k ADI. Kombinovaná expozice vyplývající z reziduí souvisejících s ošetřením zvířat a expozice z dietárních a přírodních zdrojů nesmí překročit příslušné referenční hodnoty.

II.6.6.2.1.3. Tento přístup může být vhodný pro minerální látky, prvky, vitaminy a jiné přírodní složky potravy, pro které byly stanoveny příslušné doporučené úrovně dietárního příjmu.

<sup>(1)</sup> Přístup ke stanovení farmakologického přijatelného denního příjmu (ADI) ([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. *Látky, jimž jsou spotřebitelé vystaveni prostřednictvím potravin nebo jiných zdrojů a pro které nebyly stanoveny doporučené hladiny příjmu*
- II.6.6.2.2.1. Když je expozice spotřebitelů reziduím účinné látky v potravinách živočišného původu zanedbatelná nebo velmi nízká v porovnání s úrovní expozice, ke které již dochází v důsledku přítomnosti látek v životním prostředí nebo jejich přítomnosti v potravinových komoditách (především v potravinách), lze argumentovat tím, že vliv (z hlediska expozice spotřebitelů reziduím) navrhovaného používání veterinárních léčivých přípravků je zanedbatelný a že není nutné stanovovat ADI. Musí být předložen odhad hladin reziduí pro nejhorší případ, který se může vyskytnout v důsledku navrhovaného použití látky, společně s odhadem výsledné expozice spotřebitelů. Ten musí být porovnán s hladinou expozice, o níž je známo, že se objevuje přes jiné zdroje. Tento přístup může být obzvláště významný pro bylinná léčiva a rostlinné extrakty, jakož i pro přírodní organické kyseliny (např. kyselina šťavelová).
- II.6.6.2.2.2. Chemické složení bylinných/rostlinných přípravků (včetně extraktů) je obvykle komplexní a může se zcela lišit od složení reziduí, které zůstávají v potravinových komoditách získávaných z ošetřovaných zvířat. Z důvodu komplexnosti výchozích směsí nemusí být praktické, a dokonce ani možné výsledná rezidua identifikovat. Pro takové látky může být vhodný alternativní přístup namísto standardního přístupu na základě ADI.
- II.6.6.2.2.3. Při používání tohoto přístupu je důležité vyloučit jakoukoli možnost účinků, u nichž nelze stanovit prahovou hodnotu, jako je genotoxicita.
- II.6.6.2.3. *Endogenní farmakologicky účinné látky*
- II.6.6.2.3.1. Je-li farmakologicky účinná látka totožná s endogenně produkovanou molekulou, lze prokázat, že úroveň expozice spotřebitelů, k níž dochází v důsledku reziduí v potravinách živočišného původu, je v porovnání s úrovní expozice člověka endogenní látce bezvýznamná.
- II.6.6.2.3.2. Lze očekávat, že expozice člověka takovým látkám bude exogenního (rezidua související s ošetřením plus přirozené hladiny v potravinách živočišného původu) i endogenního (fyziologického pro člověka) původu. Hodnocení rizika reziduí je komplikováno složitostí při posuzování pravděpodobné odpovědi na přijetí nízkých exogenních hladin, pokud je člověk trvale vystaven poměrně vysokým a kolísajícím hladinám endogenně produkované látky a kolísajícím dietárním hladinám. Navíc u mnoha účinných látek (jako jsou hormony, kortikosteroidy) může exogenní expozice vést k regulaci endogenní produkce, která naopak může měnit hladiny endogenních hormonů a celkovou odpověď. To komplikuje výklad konvenčních toxikologických studií a odvození ADI. Kromě toho nálezy u laboratorních zvířat může být obtížné extrapolovat na situaci u člověka z důvodu složitých specifických rozdílů v biochemických/farmakodynamických regulačních mechanismech.
- II.6.6.2.3.3. Expozice spotřebitelů reziduím může být nejlépe odhadnuta porovnáním nadbytečného příjmu reziduí z potravy z ošetřených zvířat s příjmem látky z neošetřených zvířat (s přirozenými pozadovými hladinami). To lze poté též porovnat s endogenní denní produkcí látky u člověka. Je nutné prodiskutovat i možné rozdíly (analoga) u konkrétních druhů.
- II.6.6.2.3.4. Tento přístup může být vhodný pro hormony a další endogenně produkované látky.
- II.6.6.2.4. *Látky, které nejsou biologicky dostupné*
- II.6.6.2.4.1. U látek, které nejsou absorbovány po perorálním podání, je systémová expozice zanedbatelná (nebo dokonce ani neexistuje). U takových látek není možné stanovit konvenční NO(A)EL nebo BMDL a ADI po perorálním podání. Hodnocení rizika u těchto typů látek zpravidla vychází z prokázání absence biologické dostupnosti po perorálním podání na vhodných modelech nebo případně na základě důkazu o degradaci a/nebo deaktivaci za podmínek v žaludku (pravděpodobně bude muset být doloženo *in vitro* modely). Kromě toho musí být u takových látek řešeny možné lokální účinky na trávicí soustavu (včetně mikrobiologických účinků na kolonizační bariéru).

### III. DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE REZIDUÍ

III.1. Obecně je vyžadován celý soubor údajů týkajících se reziduí. Nejsou-li k dispozici údaje pro standardní cílové ukazatele, musí to být důkladně odůvodněno.

#### III.2. **Podrobné a kritické shrnutí**

III.2.1. Pro všechny žádosti je vyžadováno podrobné a kritické shrnutí dokumentace týkající se reziduí.

III.2.2. Podrobné a kritické shrnutí musí:

- a) zahrnovat jasné stanovisko k vhodnosti předložených údajů s ohledem na aktuální vědecké poznatky;
- b) obsahovat úvod popisující skutečný nebo navržený způsob použití posuzované látky v chovu zvířat a shrnutí jakýchkoli dalších zkušeností s jejím používáním;
- c) brát v úvahu míru, do jaké je dotčená látka podobná jiným známým látkách, které mohou být významné pro hodnocení;
- d) zahrnovat všechny standardní požadavky na doložení údajů, jak stanoví prováděcí nařízení (EU) 2017/12, poskytnout kritické hodnocení dostupných experimentálních studií a výklad výsledků;
- e) poskytovat vědecké odůvodnění vynechání jakýchkoli standardních studií;
- f) poskytovat popis a vysvětlení klíčových zjištění každé studie. Musí být projednány následující náležitosti: použité druhy zvířat (druh, kmen, pohlaví, stáří, hmotnost atd.), podmínky zkoušky (chov, krmivo atd.), časové body a počty zvířat v každém časovém bodě, v příslušných případech laktace a snáška, odběr vzorků (velikost vzorků, odběr a uchovávání) a použité analytické metody;
- g) shrnovat a prodiskutovat příslušnou vědeckou literaturu, včetně protokolů hodnocení, která uskutečnily jiné vědecké instituce (např. EFSA nebo JECFA). Jsou-li použity podrobné odkazy na publikovanou vědeckou literaturu, musí být pokud možno splněny všechny požadavky stanovené v bodě 5 (I.5) Obecných zásad;
- h) obsahovat informace o kvalitě šarží zkoušených látek použitých ve studiích reziduí. Musí být uvedena jakákoli spojitost mezi zjištěními a kvalitou zkoušených látek a/nebo léčivých přípravků. V případě potřeby musí být předloženo kritické hodnocení nečistot přítomných v účinné složce a musí být poskytnuty informace o jejich možném vlivu na farmakokinetiku, metabolismus, kinetiku reziduí a analytické metody pro stanovení reziduí. Musí být prodiskutovány důsledky jakýchkoli rozdílů chiralit, chemické formy a profilu nečistot mezi látkou použitou ve studiích reziduí a formou, která má být uvedena na trh;
- i) prodiskutovat statut správné laboratorní praxe předložených studií;
- j) prodiskutovat možné nedostatky plánu a provedení studií a jejich dokumentace s odkazem na zveřejněné pokyny agentury a další pokyny. Musí být upozorněno na jakékoli odchylky od použitelných pokynů a dopad odchylky musí být prodiskutován a vědecky odůvodněn;
- k) obsahovat komentář k použití pokusných zvířat ve studiích a k tomu, zda jsou studie prováděny v souladu se směrnici 2010/63/EU;
- l) zdůvodnit vynechání konkrétních studií a prodiskutovat požadavky na další studie;
- m) poskytnout oddíl týkající se řízení rizika s řešením otázek popsanych v příloze II níže a vysvětlením odvozování navrhovaných MLR.

III.2.3. Přílohy k podrobnému a kritickému shrnutí obsahují:

- a) seznam odkazů – seznam všech odkazů musí být poskytnut v souladu s mezinárodně uznávanými normami. Samotná odkazovaná literatura musí být zahrnuta v dokumentaci;
- b) tabulkové zprávy o studiích – musí být poskytnuta tabulková shrnutí zpráv o studiích k podrobnému a kritickému shrnutí. Kromě toho musí být součástí dokumentace úplný soubor zpráv o studiích.

**III.3. Metabolismus a kinetika reziduí u cílových druhů**

- III.3.1. Údaje o metabolismu a reziduích jsou vyžadovány s cílem charakterizovat rezidua přítomná v příslušných potravinových komoditách, k doložení doby snížení jejich obsahu na bezpečnou úroveň (obvykle na základě ADI), a umožnit tak odvození MLR.
- III.3.2. Údaje se poskytují ve formě studie snížení celkového obsahu reziduí obsahující kvantitativní údaje o výchozí léčivé látce a jejích hlavních metabolitech v příslušných potravinových komoditách a o změně jejich koncentrací v průběhu času. Studie celkových reziduí obvykle používají radioizotopově značenou léčivou látku, případně mohou být použity údaje ze studií bez radioizotopového značení (například pokud je o látce známo, že není metabolizována). Často je poskytována i samostatná studie snižování obsahu indikátorového rezidua, která používá neznačenou léčivou látku a sleduje snižování obsahu indikátorového rezidua v příslušných potravinových komoditách v průběhu času. Údaje o celkových reziduích a indikátorovém reziduu mohou být poskytnuty prostřednictvím jediné radioizotopové studie, která ke sledování snižování obsahu indikátorového rezidua používá i náležitě validovanou metodu, která není radioizotopová.
- III.3.3. Zkoušený materiál musí obsahovat předmětnou látku v reprezentativní koncentraci. Podává se zamýšlenou cestou podání navrhovaného přípravku, v nejvyšší zamýšlené dávce a po maximální zamýšlenou dobu ošetření nebo po dobu vyžadovanou k dosažení ustáleného stavu v požitelných tkáních. Studie se provádějí na zvířatech, která jsou reprezentativní pro navrhované cílové populace.
- III.3.4. Je nutné se řídit pokyny v dokumentu VICH GL46: *Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: studie metabolismu k určení množství a identifikaci povahy reziduí* <sup>(1)</sup>, aby bylo možné sledovat (kvantifikovat) snižování obsahu celkových reziduí a klíčových metabolitů v průběhu času. Tyto studie se zpravidla provádějí pomocí radioizotopově značené léčivé látky.
- III.3.5. Je nutné se řídit pokyny v dokumentu VICH GL49: *Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: validace analytických metod používaných ve studiích snižování obsahu reziduí* <sup>(2)</sup>, aby bylo možné doložit standardy analytických metod a získat údaje přijatelné kvality, které se týkají snižování obsahu indikátorového rezidua.
- III.3.6. Je nutné se řídit specifickými pokyny týkajícími se studií reziduí, které je třeba provést u látek zamýšlených k použití u včel medonosných, obsaženými v dokumentu VICH GL56: *Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: doporučení k plánování studií reziduí v medu pro účely stanovení MLR a ochranných lhůt* <sup>(3)</sup>.
- III.3.7. Studie celkových reziduí (obvykle provedená s radioizotopově značenou léčivou látkou) poskytuje informace o:
- snižování obsahu reziduí z příslušných potravinových komodit z ošetřených zvířat v průběhu času;
  - identitě hlavních složek celkových reziduí v příslušných potravinových komoditách;
  - kvantitativních vztazích mezi majoritními složkami reziduí a celkovými rezidui.

Tyto údaje se použijí ke stanovení indikátorového rezidua a poměru indikátorového rezidua (indikátorových reziduí) k celkovým reziduíům pro každou příslušnou potravinovou komoditu.

<sup>(1)</sup> VICH GL46: Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: studie metabolismu k určení množství a identifikaci povahy reziduí ([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: Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních léčiv u zvířat určených k produkci potravin: validace analytických metod používaných ve studiích snižování obsahu reziduí ([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: Studie pro hodnocení metabolismu a kinetiky reziduí veterinárních léčiv u živočišných druhů určených k produkci potravin: doporučení k plánování studií reziduí v medu pro účely stanovení MLR a ochranných lhůt ([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. Musí být identifikováno vhodné indikátorové reziduum. Indikátorové reziduum může být výchozí léčivá látka, některý z jejích metabolitů nebo kombinace kterýchkoli z nich. Indikátorové reziduum má tyto vlastnosti:
- musí být známý poměr mezi ním a koncentrací celkových reziduí v požitelných tkáních/zkoumané potravinové komoditě;
  - je vhodné k použití ve zkouškách přítomnosti reziduí ve zkoumaném časovém bodě;
  - existuje použitelná analytická metoda k jeho měření na úrovni MLR.
- III.3.9. Poměr indikátorového rezidua k celkovým reziduím popisuje vztah mezi indikátorovým reziduem a celkovými rezidui v každé příslušné potravinové komoditě. Tento poměr se může u jednotlivých potravinových komodit lišit, a jelikož se může měnit v průběhu času, musí se stanovit až do doby odpovídající době, kdy se očekává, že zkoumaná rezidua budou nižší než ADI. Pro výpočet možné expozice spotřebitele celkovým reziduím se ve výpočtu příjmu použije poměr indikátorového rezidua k celkovým reziduím.
- III.3.10. Sledování snížení obsahu celkových reziduí v požitelných tkáních/potravinových komoditách se stanoví časový bod, v němž celková rezidua klesnou pod ADI (nebo částí ADI, která je k dispozici k použití). V každé tkáni/každé potravinové komoditě je koncentrace vybraného indikátorového rezidua v tomto časovém bodě brána jako výchozí bod, od kterého se odvíjí MLR.
- III.3.11. Informace ze studie metabolismu též umožňují srovnání metabolitů produkovaných u cílových živočišných druhů s metabolity produkovanými u laboratorních živočišných druhů s cílem zajistit, aby hlavní rezidua, jimž spotřebitelé budou vystaveni (tj. hlavní metabolity produkované v cílových druzích), byla náležitě zkoušena v toxikologických studiích laboratorních zvířat.
- III.3.12. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- III.4. **Údaje z monitorování a údaje o expozici (v příslušných případech)**
- III.4.1. Údaje z monitorování nebo údaje o expozici týkající se farmakologicky účinné látky nejsou vyžadovány. Jsou-li však k dispozici, mohou v některých případech poskytnout další cenné informace, jako jsou informace o látkách, které jsou v životním prostředí již přítomny (buď přirozeně, nebo jako výsledek použití ve veterinárním nebo jiném odvětví). Tyto údaje mohou být užitečné při určování koncentrací pozadí, jimž mohou být spotřebitelé již vystaveni. Pokud jsou takové údaje k dispozici, ať už jako zveřejněné výsledky od úředních orgánů monitorujících rezidua, nebo jako výsledky akademického nebo jiného výzkumu, musí být poskytnuty.
- III.5. **Analytická metoda reziduí**
- III.5.1. Musí být poskytnuta validační zpráva o analytické metodě použité ke kvantifikaci indikátorového rezidua ve studii reziduí. Validace prokáže, že je analytická metoda v souladu s kritérii použitelnými pro odpovídající vlastnosti účinnosti metody. Musí být dodržovány specifické pokyny k validaci analytických metod, které obsahuje dokument VICH GL49.
- III.5.2. Analytické metody musí být poskytnuty nejméně pro ty potravinové komodity a živočišné druhy, u nichž jsou vyžadovány MLR.
- III.5.3. Musí být potvrzena dostupnost standardů a musí být poskytnuty kontaktní údaje, aby byla v případě potřeby možná výměna informací mezi zástupci referenčních laboratoří EU, národních referenčních laboratoří a dané společnosti.
- III.5.4. Jakékoli odchylky od výše uvedených požadavků musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- III.5.5. Analytická metoda musí být posouzena, zda je v souladu s dokumentem VICH GL49 a dalšími body uvedenými výše. Kromě toho konzultuje agentura referenční laboratoř EU určenou pro kontrolu reziduí daného typu konkrétní látky v souvislosti s vhodností dostupných metod a validačních údajů.

- III.5.6. Na základě stanoviska agentury lze validační údaje sdílet s dalšími referenčními laboratořemi EU a národními referenčními laboratořemi s cílem usnadnit práci těchto orgánů na vhodných metodách.
- III.6. **Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin**
- III.6.1. Hodnocení reziduí zahrnuje posouzení možných účinků mikrobiologicky účinných reziduí na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin, zejména pokud jde o výrobu mléčných výrobků.
- III.6.2. Údaje se použijí ke stanovení koncentrace reziduí bez účinku na startovací kultury. To je nutné vzít v úvahu při odvozování MLR, aby bylo zajištěno, že rezidua přítomná v příslušných potravinových komoditách (tj. v mléku) nebyla přítomna v hladinách, které mají vliv na mlékárenské startovací kultury.
- III.6.3. Studie, které musí být provedeny, se řídí pokyny agentury k posuzování účinku antimikrobiálních látek na mlékárenské startovací kultury <sup>(1)</sup>.
- III.6.4. Jakékoli odchylky od stanovených pokynů musí být odůvodněny a dopad musí být prodiskutován.
- III.6.5. Není-li provedena žádná zkouška mikroorganismů používaných pro průmyslové zpracování potravin, absence takových údajů musí být vědecky odůvodněna a dopad jejich absence musí být prodiskutován.
- III.7. **Zjištění jiných institucí EU nebo mezinárodních vědeckých institucí**
- III.7.1. Pokud příslušná hodnocení reziduí látky uskutečnily jiné instituce EU nebo mezinárodní vědecké instituce, včetně EFSA, ECHA, JECFA a JMPR, je nutné toto uvést společně s dosaženými závěry.

---

<sup>(1)</sup> Viz pokyny k posuzování účinku antimikrobiálních látek na mlékárenské startovací kultury ([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)).

## PŘÍLOHA II

**Metodické zásady doporučení pro řízení rizika ve smyslu článku 7 nařízení (ES) č. 470/2009**

## I. VYPRACOVÁNÍ MLR

## I.1. Odvození číselných MLR

I.1.1. Je-li v souladu s tímto nařízením pokládáno za vhodné stanovit číselné hodnoty MLR, jsou MLR rutinně doporučovány pro požitelné tkáně vyjmenované níže:

- a) pro savce jiné než pro prasata: svalovina, tuk, játra a ledviny;
- b) pro prasata a drůbež: svalovina, tuk v přirozeném poměru s kůží, játra a ledviny;
- c) pro ryby: svalovina v přirozeném poměru s kůží;
- d) je-li látka navržena k použití u druhů produkujících mléko, vejce nebo med, doporučují se MLR pokud možno pro mléko, vejce a/nebo med. Stejně jako u tkání se doporučení pro MLR u mléka, vajec a medu opírají o údaje prokazující profil snižování obsahu reziduí v těchto komoditách. Nejsou-li takové údaje k dispozici, lze pokládat za nutné zachovat nevyužitou část ADI pro budoucí stanovení MLR v těchto komoditách (oddíl II.5).

I.1.2. Při určování MLR je třeba vzít v úvahu tyto aspekty:

- a) ADI (nebo případně alternativní limit) – MLR se doporučí na úrovních, které zajišťují, aby expozice spotřebitelů zkoumaným reziduím zůstala nižší než ADI;
- b) navrhované indikátorové reziduum;
- c) poměr indikátorového rezidua k celkovým reziduím;
- d) distribuce reziduí v požitelných tkáních – jednotlivé MLR navržené pro různé požitelné tkáně musí odrážet distribuci reziduí v těchto tkáních. V těch případech, kdy rezidua v tkáni rychle klesnou pod mez kvantifikace (nejnižší naměřený obsah analytu, nad nímž lze analyt určit se specifikovanou mírou správnosti a přesnosti) analytické metody, není možné stanovit MLR, které odrážejí distribuci reziduí v tkáních. Pokud k tomu dojde, stanoví se MLR jako dvojnásobek meze kvantifikace s cílem poskytnout MLR k použití při monitorování reziduí. Je-li to možné, je tkání vybranou pro účely monitorování reziduí ta tkáň, v níž byl MLR stanoven s ohledem na distribuci reziduí v tkáních;
- e) celková expozice spotřebitelů reziduím – zde musí být prokázáno, že je nižší než ADI na základě hladin reziduí zjištěných ve studiích snižování obsahu reziduí a pomocí standardního potravinového koše (viz níže).

I.1.3. Při odvozování MLR je třeba předpokládat, že spotřebitel bude konzumovat standardní potravinový koš produktů živočišného původu každý den. Bezpečnost spotřebitelů musí být zajištěna tím, že celkové množství reziduí ve standardním potravinovém koši bude udržováno na nižší úrovni, než je ADI.

Standardní potravinový koš je složen z množství potravinových komodit zobrazených v tabulce níže:

Savci		Drůbež		Ryby		Včely	
Svalovina	0,300 kg	Svalovina	0,300 kg	Svalovina v přirozeném poměru s kůží	0,300 kg	Med	0,020 kg
Tuk	0,050 kg <sup>(1)</sup>	Tuk v přirozeném poměru s kůží	0,090 kg				

Savci		Drůbež		Ryby		Včely	
Játra	0,100 kg	Játra	0,100 kg				
Ledviny	0,050 kg	Ledviny	0,010 kg				
Mléko	1,500 kg	Vejce	0,100 kg				

(<sup>1</sup>) Tuk v přirozeném poměru s kůží u prasat.

- I.1.4. Pomocí údajů o snižování obsahu reziduí se celková zátěž reziduí ve standardním potravinovém koši vypočítá na základě pozorovaných hladin reziduí v každém časovém bodě na křivce snižování obsahu reziduí, aby byl stanoven časový bod, v němž celková zátěž reziduí klesne pod ADI. Je-li k dispozici celý ADI, jsou pak tyto hladiny reziduí, zaokrouhlené dle potřeby (obvykle na nejbližších 50 µg/kg u tkání), považovány za možné MLR. Je třeba vzít v úvahu i faktory vyjmenované v oddíle II bodech 1 až 7 a případně (např. pokud je k dispozici méně než celý ADI) se jako bod, od kterého se MLR odvodí, použije následující časový bod na křivce snižování obsahu reziduí.
- I.1.5. Jakmile byly odvozeny hladiny MLR, vypočítá se teoretický maximální denní příjem (TMDI) reziduí pomocí standardního potravinového koše a za předpokladu, že rezidua jsou přítomna ve všech potravinových komoditách na hladinách navržených MLR. TMDI se vypočítá přidáním expozice reziduí ze všech tkání na základě následujícího výpočtu:

množství na požitelnou tkáň nebo produkt = (navržený MLR pro tkáň nebo produkt x (krát) denní spotřeba tkáně nebo produktu)/(děleno) poměrem indikátorového rezidua k celkovým reziduím v tkáni nebo produktu.

## I.2. Klasifikace „není nutné stanovit MLR“

- I.2.1. Klasifikaci „není nutné stanovit MLR“ lze doporučit v těch případech, kdy je jasné, že stanovení číselných MLR není pro ochranu spotřebitelů nutné. Expozice spotřebitelů reziduí musí vždy zůstat na bezpečných hladinách (nižší než ADI nebo alternativní limit), aby byla doporučena klasifikace „není nutné stanovit MLR“.
- I.2.2. Látky lze považovat za kandidáty na stav „není nutné stanovit MLR“, pokud splňují jedno nebo více z kritérií uvedených níže. Je však zapotřebí konstatovat, že splnění jednoho či více z těchto kritérií neznamená automaticky, že je doporučen stav „není nutné stanovit MLR“. Před vyvozením závěru musí být plně vyhodnoceny následující specifické vlastnosti každé individuální látky:
- látky endogenního původu, zejména pokud expozice reziduí má pouze menší dopad na celkovou expozici látky;
  - látky, které představují esenciální živiny nebo běžné složky stravy člověka a zvířat;
  - látky, u nichž nebyla identifikována žádná farmakologická účinnost, jež je považována za biologicky významnou;
  - látky, u nichž bylo prokázáno, že po expozici po perorálním podání mají nízkou toxicitu;
  - látky, které nejsou z trávicího ústrojí nebo z míst lokálního podání (např. kůže či oči) absorbovány nebo které jsou absorbovány špatně;
  - látky, které jsou rychle a rozsáhle detoxikovány nebo vyloučeny;
  - látky, u nichž bylo prokázáno, že nezpůsobují zjištělá rezidua v potravinách získaných z ošetřených zvířat.
- I.2.3. V některých případech může doporučení „není nutné stanovit MLR“ zahrnovat omezení způsobu, jakým se látka používá (např. omezení „pouze pro kožní podání“ může být doporučeno v případech, kdy je jasné, že při kožním použití nevzniknou žádná rezidua vyvolávající obavy, ale možnost škodlivých reziduí nelze vyloučit při podání látky jinou cestou).

## II. DOSTUPNOST ALTERNATIVNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A DALŠÍ OPRÁVNĚNÉ FAKTORY

### II.1. Dostupnost alternativních léčivých přípravků

Při zvažování potřebnosti látky v těch případech, kdy chybí prakticky použitelné alternativy pro léčbu, může být relevantní brát v úvahu zamezení zbytečnému utrpení cílových zvířat nebo zajištění bezpečnosti těch, jež zvířata ošetřují. Se zřetelem k výše uvedenému lze zdůvodnit přijetí omezeného souboru údajů v souladu s doporučeními stanovenými v „*Pokynech agentury k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k menšinovému použití nebo pro menšinové živočišné druhy/pro omezený trh*“<sup>(1)</sup>. Tyto faktory lze též zohlednit v souvislosti s potřebou stanovit MLR jako hladin, které umožní vývoj přípravku s použitelnou ochrannou lhůtou, jak ji definuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES<sup>(2)</sup>.

### II.2. Technologické aspekty potravinářské výroby a produkce krmiv

II.2.1. Kde je to relevantní, musí být zohledněna možnost, že mikrobiologicky účinná rezidua ovlivňují mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin, zejména pokud jde o výrobu mléčných výrobků.

II.2.2. Informace o zkouškách, které je třeba zohlednit v zájmu řešení této problematiky, jsou podrobně popsány v oddíle III.6 přílohy I.

II.2.3. Doporučené MLR musí být stanoveny v takových hladinách, které zajistí, aby zpracování potravin nebylo nepříznivě ovlivněno (např. mlékárenské startovací kultury).

### II.3. Proveditelnost kontrol

II.3.1. U některých látek, u nichž není praktické stanovit číselné MLR (např. látky, které mohou být přirozeně přítomny v živočišných produktech), je proveditelnost kontroly reziduí zvažována případ od případu. Rozhoduje se na základě zvážení možného rizika pro spotřebitele.

II.3.2. V případech, kdy čas snížení obsahu reziduí na doporučený MLR může být v jednom typu (nebo více typech) tkáně delší než v jiných, doporučuje se, aby tkáně vybrané k monitorování reziduí, je-li k dispozici celé jatečně upravené tělo, byly ty, v nichž se obsah reziduí na hladinu MLR snižuje nejpomaleji, jelikož dodržení MLR v této tkáni bude znamenat dodržení MLR i v jiných tkáních. To je obzvláště pravděpodobné v těch případech, kdy je zjištěno, že rezidua jsou v jedné nebo více tkáních ve všech časových bodech nízká, a v důsledku toho jsou doporučené hodnoty MLR pro tuto tkáň (nebo tyto tkáně) založeny na limitu kvantifikace analytické metody.

### II.4. Podmínky použití a podání látek ve veterinárních léčivých přípravcích, správná praxe při používání veterinárních léčivých a biocidních přípravků, pravděpodobnost nesprávného nebo nedovoleného použití a další významné faktory

II.4.1. U látek navržených k použití u druhů produkujících mléko nebo vejce je nutné zvážit možnost doporučit MLR v těchto komoditách. Pokud pro mléko nebo vejce nelze MLR doporučit z důvodů bezpečnosti, je nutné uvést, že používání látky musí být omezeno na zvířata, která neprodukují mléko či vejce pro lidskou spotřebu.

II.4.2. Případně je nutné vzít v úvahu doporučení omezení pro používání látky. Například pokud se poskytnuté údaje o reziduích týkají pouze kožního podání látky a panují obavy, že hladiny reziduí v potravinách živočišného původu budou výrazně vyšší, bude-li látka podána jiným způsobem, je pak nutné zvážit doporučení, aby používání látky bylo omezeno na kožní podání.

II.4.3. Pokud MLR může zvýšit pravděpodobnost nesprávného nebo nedovoleného použití látky (například v souvislosti s používáním jako stimulátor růstu), musí to být jasně uvedeno. Podobně platí, že pokud stanovení MLR může rozšířit správnou praxi a omezit nesprávné nebo nedovolené používání, lze to také uvést.

<sup>(1)</sup> Požadavky na údaje o bezpečnosti a reziduích týkající se veterinárních léčivých přípravků určených k menšinovému použití nebo pro menšinové živočišné druhy/pro omezený trh ([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> Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1).



II.4.4. Pokud existují důkazy naznačující, že panují relevantní specifické obavy týkající se používání farmakologicky účinné látky, lze zvážit i další faktory v závislosti na daném případě. Obecným principem je, že hodnocení MLR nezohledňují účinky zpracování potravin (zejména vaření) na rezidua. Jsou-li však k dispozici údaje naznačující, že lze očekávat, že zpracování potravin zvýší hladiny zkoumaných reziduí, je zapotřebí zvážit možný dopad na zdraví spotřebitelů.

## II.5. Potřeba nevyužití části ADI

II.5.1. Jelikož není možné předvídat s jistotou budoucí použití látky u dalších druhů zvířat a s cílem zvýšit dostupnost veterinárních léčivých přípravků, je nutné ctít obecný princip, že pokud nejsou MLR navrženy u všech potravinových komodit zařazených do standardního potravinového koše, zůstane odpovídající část ADI nevyužita.

II.5.2. Použití MLR se obvykle soustřeďuje na tkáň, je však třeba vzít v úvahu možná budoucí použití v mléce, vejcích a medu. Platí obecný princip, že část ADI se vyhradí pro budoucí použití a MLR, které využívají celý ADI, se akceptují jen ve výjimečných případech.

II.5.3. Při zohledňování potřeby zachovat nevyužitou část ADI, je třeba vzít v úvahu několik faktorů specifických pro danou látku, včetně:

- a) informací týkajících se pravděpodobné užitečnosti látky u dalších druhů (např. indikace u původních druhů, mechanismus působení, známá toxicita látky u různých druhů);
- b) fyzikálně-chemických a farmakokinetických údajů, které mohou naznačovat pravděpodobný přechod látky do mléka, vajec nebo medu;
- c) toho, zda zamýšlené použití látky vyžaduje MLR, které využívají téměř celý ADI, a zda jsou zvláštní důvody (např. obavy z dostupnosti), které by mohly obhájit doporučení MLR, které omezují možnost budoucího vývoje látky;
- d) zohlednění stávajících použití látky v jiných oblastech, než je veterinární lékařství, a expozice spotřebitelů, která může vyplývat z těchto použití (uvedeno v oddíle II.6).

## II.6. Expozice z jiných zdrojů (kombinovaná expozice látkám s dvojitým použitím)

II.6.1. Aby bylo zajištěno, že jsou zohledněny všechny zdroje expozice spotřebitelů látce, musí být vzata v úvahu všechna známá použití látky a musí být proveden odhad expozice spotřebitelů vyplývající z těchto použití. MLR je nutné navrhnout na hladinách, které zajišťují, aby celkové množství reziduí ze všech zdrojů, které budou pravděpodobně požitý, nepřekročilo ADI.

II.6.2. V případě látek též používaných jako přípravky na ochranu rostlin činí obecný orientační údaj pro podíl ADI, který lze vyhradit pro veterinární použití, 45 % ADI.

II.6.3. Pokud to povoluje stávající schválení pesticidního přípravku a jsou k dispozici dostatečné údaje o příjmu z použití na ochranu rostlin, může být možné přidělit větší část veterinárnímu použití, aniž dojde k překročení ADI. Za účelem identifikace podílu ADI, který je k dispozici, je nutné vzít v úvahu MLR schválený pro přípravek na ochranu rostlin.

II.6.4. Jelikož se metodika použitá při stanovování MLR pro požitelné tkáň u přípravků na ochranu rostlin liší od metodiky uplatňované pro veterinární použití, je nutné postupovat obezřetně při kombinování odhadovaného rizika expozice z jiných metodik.

II.6.5. U látek s dvojitým použitím, které se používají jako biocidní přípravky při chovu zvířat, je nutné se řídit pokyny Výboru pro veterinární léčivé přípravky k charakterizaci rizika a hodnocení maximálních limitů reziduí (MLR) pro biocidní přípravky<sup>(1)</sup>.

II.6.6. S ohledem na doplňkové látky musí z konzultace s Registrem Evropské unie pro doplňkové látky vyplynout, zda byla látka povolena pro použití v krmivech. Při hodnocení takových látek je nutné konzultovat úřad EFSA.

<sup>(1)</sup> Charakterizace rizika a hodnocení maximálních limitů reziduí (MLR) pro biocidní přípravky ([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. Rezidua v místě vpichu

- II.7.1. MLR pro svalovinu se stanoví na hladinu pro monitorování reziduí ve svalovině mimo obvyklá místa vpichu, jelikož spotřebitelé obvykle konzumují svalovinu bez místa vpichu a zřídka svalovinu s místem vpichu.
- II.7.2. U těch látek, které lze podávat formou injekce a u nichž by snižování obsahu reziduí v místě vpichu při porovnání s MLR pro svalovinu způsobilo prodloužené (prohibitivní) ochranné lhůty, stanoví agentura také referenční hodnotu reziduí v místě vpichu (ISRRV). ISRRV se stanoví na hladinu, která zajišťuje, že v pravděpodobné ochranné lhůtě by standardní potravinový koš zahrnující 300 g svaloviny s místem vpichu obsahoval rezidua nižší než ADI.
- II.7.3. ISRRV se nezveřejňuje v příloze nařízení (EU) č. 37/2010; tato hodnota je k dispozici pouze v evropské veřejné zprávě o hodnocení MLR (EPMAR) a použije se při odvozování ochranné lhůty pro veterinární léčivý přípravek.

## III. ÚVAHY OHLEDNĚ MOŽNÉ EXTRAPOLACE MLR

- III.1. Extrapolace MLR musí být zohledněna v souladu s požadavky podle nařízení Komise (EU) 2017/880 <sup>(1)</sup>.
- III.2. Pokud jsou dostupné údaje, které mohou být užitečné v souvislosti s úvahami o extrapolaci, musí být předloženy v rámci dokumentace.

---

<sup>(1)</sup> Nařízení Komise (EU) 2017/880 ze dne 23. května 2017, kterým se stanoví pravidla použití maximálního limitu reziduí stanoveného pro farmakologicky účinnou látku v určité potravíně i v jiné potravíně získané ze stejného druhu a maximálního limitu reziduí stanoveného pro farmakologicky účinnou látku u jednoho nebo více určitých druhů i u jiných druhů v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 (Úř. věst. L 135, 24.5.2017, s. 1).